Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2017 жылғы «29» қыркүйек
№N010805 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

Дәрілік затты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық

Интеленс®

Препараттың саудалық атауы
Интеленс®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Этравирин

Дәрілік түрі
100 мг таблеткалар

Құрамы
Бір таблетканың құрамында
белсенді зат –100 мг этравирин,
қосымша заттар: гипромеллоза, микрокристалды целлюлоза, сусызколлоидты кремнийдің қостотығы, натрий кроскармеллозасы, магний стеараты, лактоза моногидрат, силикатталған микрокристалды целлюлоза.

Сипаттамасы
Сопақша пішінді, ақтан ақ дерлік түске дейінгі, бір жақ бетінде «T125» және басқа жақ бетінде «100» өрнегі бар таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы
Вирустарға қарсы жүйелік қолдануға арналған препараттар. Вирустарға қарсы тікелей әсер ететін препараттар. Нуклеозидтік емес-кері транскриптаза тежегіштері. Этравирин.
АТХ коды J05AG04

Фармакологиялық қасиеттері
Фармакокинетикасы
Этравириннің фармакокинетикалық параметрлері сынақтағы дені сау ересектерде, сондай-ақ бұрын антиретровирустық ем қабылдаған, АИТВ-1 жұқтырған ересектер мен балаларда анықталды. Қан плазмасындағы этравириннің концентрациясы АИТВ-1-жұқтырған пациенттерде, дені сау сынақтағыларға қарағанда, біршама төмен (35-50%) болды.

Сіңуі

Этравириннің венаішілік түрі жоқ, осыған байланысты этравириннің абсолютті биожетімділігі белгісіз. Тамақпен бірге ішке қабылдағаннан кейін плазмадағы этравирин ең жоғары концентрациясына 4 сағат ішінде жетеді. Этравириннің сіңуі асқазанның ішіндегі заттардың pH-ын арттыратын ранитидинді немесе омепразолды бір мезгілде қабылдағанға байланысты емес.

Тамақтың сіңуге ықпалы

Этравириннің жүйелік әсері (AUC) препаратты ашқарынға қабылдағанда, тамақтанудан кейінгі қабылдаумен салыстырғанда, шамамен 50%-ға төмендеді. Осыны қорытындылай келе, Интеленс® препаратын тамақтан кейін қабылдау ұсынылады.

Таралуы

In vitro зерттеулерде этравириннің 99.9%-ға жуығы қан плазмасы ақуыздарымен, көбіне альбуминмен (99.6%) және α_1-қышқыл гликопротеинмен (97.66 – 99.02%) байланысады. Адам организмінде этравириннің плазмадан басқа, өзге сұйықтықтарға (мысалы, жұлын сұйықтығына, жыныс жолының секрецияларына) таралуына баға берілген жоқ.

Метаболизмі

Адам бауырының микросомаларына (HLMs) жүргізілген *in vitro* зерттеулер этравирин ең алдымен бауырдың CYP450 (CYP3A) изоферменттері арқылы және, аз дәрежеде, CYP2C, туысының изоферменттері арқылы тотығу метаболизміне ұшырап, кейіннен глюкуронизацияға ұласатынын көрсетеді.

Шығарылуы

Ішке таңбаланған ^{14}C-этравирин дозасын қабылдағаннан кейін, қабылданған дозаның 93.7%-ы және 1.2%-ы, сәйкесінше, нәжістен және несептен табылды. Өзгермеген этравирин нәжісте қабылданған дозаның 81.2 – 86.4%-ын құрайды. Нәжістен табылған өзгермеген этравирин, бәрінен бұрын, сіңбеген дәрілік зат болып табылады. Өзгермеген этравирин несептен табылған жоқ. Этравириннің жартылай шығарылуының ақырғы кезеңі 30 - 40 сағатқа жуықты құрайды.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар және жасөспірімдер (6 жастан бастап 18-ден кіші жасқа дейін)

Бұрын антиретровирустық ем қабылдаған, 6-дан 18 жасқа дейінгі және салмағы $\geq$16 кг, АИТВ-1 жұқтырған 101 балада этравиринді популяциялық фармакокинетикалық талдау дене салмағы бойынша есептелген дозаларда (тәулігіне 2 рет шамамен 5.2 мг/кг) қолданғандағы этравириннің фармакокинетикалық параметрлерінің тәулігіне 2 рет 200 мг дозада ересек пациенттер қабылдаған Интеленс® препаратының фармакокинетикалық параметрлерімен ұқсас болатындығын көрсетті.

Балалар (6 жасқа дейін)

6 жасқа дейінгі балаларға қолданған кездегі этравириннің фармакокинетикалық параметрлері қазіргі таңда зерттелмеді. Қазіргі таңда 6

жасқа дейінгі немесе салмағы 16 кг болатын балалар үшін ұсынылған дозаны анықтау үшін жеткілікті деректер жоқ.

Егде жас

65 жастағы және одан үлкен 6 пациент қамтылған, АИТВ жұқтырған әртүрлі жастағы (18-ден 77 жасқа дейін) пациенттердегі деректерді талдау этравириннің фармакокинетикалық параметрлерінің жасқа байланысты еместігін көрсетті.

Жынысы

Этравириннің фармакокинетикалық параметрлерінде пациенттердің жынысына байланысты статистикалық тұрғыдан маңызды айырмашылықтар байқалған жоқ. Сол уақыттағы зерттеуге қатысқан пациенттердің аздаған саны әйел жыныстылар екендігін ескерген жөн.

Нәсілі

АИТВ жұқтырған науқастарда этравиринді популяциялық фармакокинетикалық талдау еуропалық нәсіл өкілдері, латынамерикалықтар және негроидтық нәсілділер арасында этравириннің концентрациясына қатысты айырмашылықтардың жоқтығын көрсетті. Басқа нәсілділердің фармакокинетикалық параметрлеріне жеткілікті шамада баға берілген жоқ.

Бауыр функциясының бұзылуы

Этравирин негізінен бауыр арқылы метаболизденеді және шығарылады. Салыстырмалы зерттеулерде 8 бақылау тобына дейінгі, бауыр функциясының жеткіліксіздігі жеңіл (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А класы) 8 пациентте және 8 бақылау тобына дейінгі, бауыр функциясының орташа бұзылуы (Чайлд-Пью шкаласы бойынша В класы) бар 8 пациентте жүргізілген салыстырмалы зерттеулерде этравириннің көптеген дозаларының фармакокинетикалық таралуы бауырдың жеңілден орташа дәрежеге дейінгі бұзылулары бар пациенттерде өзгерген жоқ. Алайда, байланыспаған этравириннің концентрациясына баға берілген жоқ. Байланыспаған этравириннің концентрациясы жоғарылауы мүмкін. Дозаны түзету қажеттілігі жоқ, бірақ бауыр функциясының орташа бұзылуы бар пациенттерде сақтық таныту ұсынылады. Бауыр функциясының ауыр бұзылулары (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класы) бар пациенттерде этравириннің фармакокинетикасы зерттелген жоқ, осыған байланысты, оны пациенттердің осы тобында қолдану ұсынылмайды.

В және/немесе С гепатиті вирустарымен коинфекцияланған пациенттер

DUET-1 және DUET-2 зерттеулерді популяциялық фармакокинетикалық талдау В және/немесе С гепатиті вирусымен коинфекцияланған, АИТВ-1 жұқтырған пациенттерде Интеленс® препараты клиренсінің төмендегенін көрсетті (ол әсерінің және қауіпсіздік бейінінің өзгеруінің потенциалды түрде күшеюіне әкеледі). В және/немесе С гепатиті вирусымен коинфекцияланған пациенттерде Интеленс® препаратын қолдану жөнінде қолда бар деректер шектеулі болғандықтан, пациенттердің осы тобына қолданғанда аса сақтық танытқан жөн.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде этравириннің фармакокинетикасы зерттелген жоқ. Этравириннің қабылданған дозасының 1.2%-дан азы несеппен бірге элиминацияланады.
Этравирин өзгермеген күйінде несептен табылған жоқ, демек, бүйрек функциясы бұзылуларының этравириннің элиминациясына ықпалы өте аз. Этравириннің плазма ақуыздарымен байланысу қабілеті өте жоғары болғандықтан, оның гемодиализ немесе перитонеальді диализ арқылы организмнен айтарлықтай шығарылуы екіталай.
Жүктілік және постнатальді кезең
TMC114HIV3015 зерттеулерінде этравириннің күніне екі рет 200 мг дозада басқа антиретровирустық дәрілермен біріктіріліміне жүкті 15 әйелде жүктіліктің екінші және үшінші триместрінде және постнатальді кезеңде баға берілді. Күніне екі рет 200 мг дозада қабылдағаннан кейін этравириннің жалпы концентрациясы, постнатальді кезеңмен салыстырғанда, әдеттегідей, жүктілік кезінде жоғары болды (төмендегі кестені қараңыз). Айырмашылық байланыспаған этравирин концентрациясында азырақ білінеді.
Этравиринді күніне екі рет 200 мг дозада қабылдаған әйелдерде, постнатальді кезеңмен салыстырғанда, жүктілік кезінде C_{max}, $AUC_{12ч}$ және C_{min} өте жоғары орташа мәндері байқалды. Жүктіліктің екінші және үшінші триместрі кезіндегі осы көрсеткіштердің орташа мәндері ұқсас болды.

Жүктіліктің екінші және үшінші триместрі кезінде және постнатальді кезеңде антиретровирустық ем аясында күніне екі рет 200 мг дозада қабылдағаннан кейінгі жалпы этравириннің фармакокинетикалық көрсеткіштері.			
Этравириннің фармакокинетикасы (орташа ± SD, медиана)	**Күніне екі рет 200 мг этравирин, постнатальді кезең**	**Күніне екі рет 200 мг этравирин, жүктіліктің екінші триместрі**	**Күніне екі рет 200 мг этравирин,, жүктіліктің үшінші триместрі**
N C_{min}, нг/мл	10 269 ± 182 284	13 383 ± 210 346	10[a] 349 ± 103 371
C_{max}, нг/мл $AUC_{12сағ.}$,сағ.*нг /мл	569 ± 261 528 5004 ± 2521 5246	774 ± 300 828 6617 ± 2766 6836	785 ± 238 694 6846 ± 1482 6028

[a] n = 9 $AUC_{12сағ.}$ үшін

Әрбір пациент өзіне бақылаушы болды және, жекелей аралық алғанда, постнатальді кезеңмен салыстырғанда жүктіліктің екінші триместрі кезінде этравириннің C_{min}, C_{max} және $AUC_{12сағ.}$ мәндері, сәйкесінше, 1.2-, 1.4- және 1.4 есе жоғары болды, постнатальді кезеңмен салыстырғанда жүктіліктің үшінші триместрі кезінде, сәйкесінше, 1.1-, 1.4- және 1.2 есе жоғары болды.
Фармакодинамикасы
Әсер ету механизмі
Этравирин адам иммунитеті тапшылығы вирусының – АИТВ-1-дің кері транскриптазасының нуклеозидтік емес тежегіші (КТНЕТ) болып табылады. Этравирин кері транскриптазамен тікелей байланысады және ДНҚ-

полимеразаның РНҚ-тәуелді және ДНК-тәуелді белсенділігін бөгеп, осы ферменттің катализдік аймақтарының бұзылуын туындатады. Этравирин икемді кеңістіктік құрылымға ие, осыған байланысты кері транскриптазамен ең кемінде екі тәсілмен байланысуы мүмкін. Этравирин адамның ДНҚ-полимеразасын (α, β және γ) тежемейді.

Вирустарға қарсы in vitro белсенділігі

Этравирин Т-жасушалық тізбекте және EC_{50} орташа мәні 0.9-дан 5.5 нмольге дейінгі ауқымда болатын орташа мәні бар алғашқы жасушаларда АИТВ-1-нің жабайы түріне қатысты белсенділік танытады. Этравирин М тобындағы (A, B, C, D, E, F, және G қосалқы типтері) және EC_{50} мәндері, сәйкесінше, 0.3-тен 1.7 нмольге дейінгі және 11.5-тен 21.7 нмольге дейінгі ауқымда болатын О тобының алғашқы изоляттарындағы АИТВ-1-ге қатысты белсенділік танытады. Этравирин EC_{50} орташа мәндері 5.7-тен 7.2 мкмольге дейінгі шекте болатын, жабайы түрдегі АИТВ-2 инфекциясына қатысты *in vitro* белсенділік көрсетсе де, клиникалық деректер жоқ болғандықтан, АИТВ-2 инфекцияларын этравиринмен емдеу ұсынылмайды. Этравирин кері транскриптазаның нуклеозидтік тежегіштеріне және/немесе протеаза тежегіштеріне резистентті АИТВ-1 вирустарының штаммдарына қатысты белсенділігін сақтайды. Бұдан басқа, этравирин 6171 КТНЕТ резистентті клиникалық изоляттардың 60%-на қарсы $EC_{50} \leq 3$ өзгерулер жиілігін (FC) көрсетеді.

Резистенттілік

Бастапқы жағдайда КТНЕТ-ке резистенттілігіне қатысты этравириннің тиімділігін талдау, негізінен, этравиринді дарунавирмен/ритонавирмен (DUET-1 және DUET-2) біріктіріп қолданған кезде жүргізілді. Дарунавир/ритонавир сияқты протеазаның бустерленген тежегіштері, антиретровирустық препараттардың басқа кластарымен салыстырғанда, резистенттіліктің дамуына өте жоғары бөгет жасайды. Этравиринді қолданған кезде тиімділігінің төмендеуінің бақылау нүктелері (бастапқы жағдайда этравиринмен астасқан мутациялар) >2) этравиринді протеазаның бустирленген тежегіштерімен біріктіріп қабылдағанда қолданылады. Осы бақылау нүктесі, протеазаның бустирленген тежегішін қамтымайтын, антиретровирустық біріктірілген ем кезінде төмен болуы мүмкін. Этравирингe *in vitro* резистентті, шығу тегі әртүрлі және әртүрлі субтипке жататын АИТВ-1 жабайы түрінің штаммдарының селекциясы, сондай-ақ КТНЕТ-ке резистентті АИТВ-1 штаммдарының селекциясы вирустың жоғары, сонымен қатар төмен жүктемесі кезінде жүргізілді. Этравирингe резистенттіліктің дамуы әдетте кері транскриптазаның көптеген мутацияларымен қатар жүрді, олардың ішінде мыналар: L100I, E138K, E138G, V179I, Y181C және M230I бәрінен де жиі кездесті.

DUET-1 және DUET-2 III фазасына жүргізілген зерттеулерде Интеленс® препаратын қолданумен біріктірілген емге вирусологиялық жауабы жоқ пациенттерде өте жиі байқалатын мутациялар V108I, V179F, V179I және Y181C болды, олар әдетте КТНЕТ-ке резистенттілікпен жүзеге асырылатын көптеген басқа мутациялар аясында дамыды. АИТВ-1 жұқтырған

пациенттерге Интеленс® препаратын қолданып жүргізілген барлық басқа клиникалық зерттеулерде келесі мутациялар: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C және H221Y өте жиі байқалды.
Айқаспалы резистенттілік
Құрамында этравирин бар емдеу сызбасы үшін вирусологиялық жауап тиімді болмаған пациенттерде эфавирензбен және/немесе невирапинмен ем жүргізу ұсынылмайды.
Жүктілік және постнатальді кезең
Зерттеулерде жүктіліктің екінші және үшінші триместрінде және постнатальді кезеңде жүкті 15 әйелде Интеленс® препаратын (күніне екі рет 200 мг-ден) басқа антиретровирустық дәрілік заттармен біріктіріп қабылдау, постнатальді кезеңмен салыстырғанда, жүктілік кезіндегі жалпы этравириннің концентрациясының, әдеттегідей, жоғары болғанын көрсетті, бұл аз дәрежеде байланыспаған этравирин концентрациясына қатысты. Осы клиникалық зерттеулерде қауіпсіздігіне қатысты клиникалық тұрғыдан жаңа деректер табылған жоқ.

Қолданылуы
- бұрын антиретровирустық препараттар қабылдаған ересек пациенттерде және 6 жастан асқан және салмағы 16 кг-ден астам балаларда адамның иммунтапшы вирусы – АИТВ-1-ден туындаған инфекцияларды емдеу үшін протеазаның бустирленген тежегіштерімен және басқа да антиретровирустық дәрілік препараттармен біріктірілген ем құрамында

Қолдану тәсілі және дозалары
Интеленс® препаратын әрдайым басқа антиретровирустық препараттармен біріктіріп қолданған жөн.
Интеленс® препаратымен емдеуді АИТВ-инфекцияларды емдеуде жеткілікті тәжірибесі бар дәрігер жүргізуі тиіс.
Ересектер (18 жастан асқан)
Тамақтанудан кейін күніне екі рет ішке 200 мг-ден (100 мг-ден 2 таблетка).
Балалар және жасөспірімдер (6-дан бастап 18-ден кіші жасқа дейін)
Балаларды (6-дан 18 жастан кіші жастағы және дене салмағы ≥16 кг) емдеу үшін Интеленс® препаратының ұсынылатын дозасы дене салмағы бойынша есептеледі (төмендегі кестені қараңыз). Интеленс® препаратының таблеткалары тамақтан кейін ішке қабылданады.

6-дан бастап 18-ден кіші жасқа дейінгі балаларды емдеу үшін Интеленс® препаратының ұсынылатын дозасы	
Дене салмағы	Дозасы
≥ 16 - < 20 кг	Тәулігіне 2 рет 100 мг (тәулігіне 2 рет 100 мг 1 таблеткадан)
≥ 20 - < 25 кг	Тәулігіне 2 рет 125 мг*
≥ 25 - < 30 кг	Тәулігіне 2 рет 150 мг*
≥ 30 кг	Тәулігіне 2 рет 200 мг (тәулігіне 2 рет 100 мг 2

	таблеткадан немесе тәулігіне 2 рет 100 мг немесе тәулігіне 2 рет 200 мг 1 таблеткадан)

*25 мг Интеленс® таблеткаларын пайдалану қажет

Балалар (6 жасқа дейін)

6 жасқа дейінгі және дене салмағы 16 кг-ден азырақ балалардың емдеуде Интеленс® препаратын қолданудың тиімділігі және қауіпсіздігі анықталған жоқ. Деректер жоқ.

Егде жас

Қазіргі таңда 65 жастан асқан пациенттерді емдеу үшін Интеленс® препаратын қолдану ықтималдылығы жөнінде ақпарат шектеулі, осыған байланысты, препаратты осы жас санатына қолданған кезде сақтық танытқан жөн.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының әлсіз немесе орташа жеткіліксіздігінде (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А немесе В класы) дозаны түзету қажет емес; Интеленс® препараты бауыр функциясының орташа жеткіліксіздігі бар пациенттерде сақтықпен қолданылуы тиіс. Бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігінде (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класы) Интеленс® препаратының фармакокинетикалық параметрлері зерттелген жоқ. Осыған байланысты, препаратты бауыр функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерге қолдану ұсынылмайды.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерді емдеу үшін Интеленс® препаратын қолданғанда дозаны түзету қажет емес.

Жүктілік және постнатальді кезең

Қолда бар деректер негізінде, жүктілік кезінде және постнатальді кезеңде дозаны түзету қажет емес.

Кезекті дозаны өткізіп алу

Егер Интеленс® препаратының кезекті дозасын өткізіп алғаннан бергі уақыт 6 сағатқа жетпесе, пациент препараттың дозасын (қатаң түрде тамақтанудан кейін) мүмкіндігінше тезірек қабылдауы тиіс, содан кейін препаратты қабылдау әдеттегі сызба бойынша жүзеге асырылады. Егер Интеленс® препаратының кезекті дозасын өткізіп алғаннан бергі уақыт 6 сағаттан асса, пациент препараттың өткізіп алған дозасын қабылдамауы тиіс, тек препаратты әдеттегі сызба бойынша қайта жаңғыртуы тиіс.

Қолдану тәсілі

Интеленс® препаратының таблеткасын ішке, шайнамай, сұйықтықтың жеткілікті мөлшерімен ішіп, тұтастай қабылдайды. Жұту қиын болған жағдайда Интеленс® препаратының таблеткасын ұсақтауға және сумен араластыруға болады. Интеленс® препаратының таблеткасын сумен араластыру жөнінде нұсқаулық:

- таблетканы 5 мл суға (бір шай қасық) немесе препарат толық батып тұруы үшін жеткілікті мөлшердегі сұйықтыққа салу керек;
- препарат толық ерігенше мұқият араластыру керек, мұндайда сұйықтық мөлдір емес сүттей ақ болуы тиіс;

- қажет болған жағдайда алынған қоспаны апельсин шырынымен немесе сүтпен сұйылту керек (препаратты алғашқыда тек сумен сұйылтқан жөн);
- алынған қоспаны бірден ішу керек;
- толық дозаның қабылдануын қамтамасыз ету үшін әрбір ретте ішіндегі затты түгел ішу үшін стаканды бірнеше рет апельсин шырынымен немесе сүтпен шаю керек.

Сұйылтылған Интеленс® препаратын дайындау үшін ыстық (>40°С) немесе газдалған суды пайдалануға болмайды.

Жағымсыз әсерлері

Төменде бұрын антиретровирустық ем қабылдаған, АИТВ-1 жұқтырған ересек пациенттерге жүргізілген, DUET-1 и DUET-2 III фазасының плацебо-бақыланатын зерттеулерінің 1203 қатысушысынан алынған, оның 599-ы Интеленс® препаратын (тәулігіне 2 рет 200 мг) қабылдаған, деректер негізінде қауіпсіздігіне баға беру берілген. Осы біріктірілген сынақтарда Интеленс® препараты тобындағы пациенттерді емдеудің орташа ұзақтығы 52.3 аптаны құрады.

Өте жиі мәлімделген барлық ауырлық дәрежесіндегі жағымсыз реакциялар (Интеленс® тобында жиілігі ≥ 10%) III фазадағы зерттеулерде бөртпе (плацебо тобындағы 10.9%-бен салыстырғанда, Интеленс® тобында 19.2%) диарея (плацебо тобындағы 23.5%-бен салыстырғанда, Интеленс® тобында 18.0%), жүректің айнуы (плацебо тобындағы 12.7%-бен салыстырғанда, Интеленс® тобында 14.9%) және бас ауыру (плацебо тобындағы 12.7%-бен салыстырғанда, Интеленс® тобында 10.9%) болды. Қандай да болсын жағымсыз реакциялардың көрініс беру себебіне байланысты емдеуді тоқтату деңгейі Интеленс® препаратын қабылдаған пациенттерде 5.6% және плацебо қабылдаған пациенттерде 7.2% құрады. Емдеуді тоқтатуға себеп болған өте кең таралған жағымсыз реакция бөртпе болды (плацебо тобындағы 0%-бен салыстырғанда, Интеленс® тобында 2.2%).

Бөртпе емдеудің екінші аптасында, және сирек емдеудің 4 аптасынан кейін, әсіресе жеңілден орташа дәрежеге дейінгі, әдетте макулярлыдан макулопапулездіге немесе эритематоздыға дейін көрініс берді. Бөртпе, негізінен, өзімен ғана шектелді, және жалпы алғанда, емнің созылуы аясында 1-2 апта ішінде жойылды. Бөртпенің пайда болу жиілігі DUET сынақтарында Интеленс® тобында, еркектермен салыстырғанда әйелдерде жоғары болды (≥2 дәрежедегі бөртпе 51/539 [9.5%] еркектермен салыстырғанда, 9/60 [15.0%] әйелдерде мәлімделді; бөртпе 10/539 [1.9%] еркектермен салыстырғанда 3/60 [5.0%] әйелдерде емдеуді тоқтатуға себеп болды). Ауырлық дәрежесінде немесе бөртпеге байланысты емдеуді тоқтатуда жыныстық белгілері бойынша айырмашылықтар байқалған жоқ. Клиникалық деректер шектеулі, және анамнезінде КТНЕТ-пен астасқан тері реакциясы бар науқастарда тері реакциялары дамуының жоғары қаупін жоққа шығару мүмкін емес.

<u>Жағымсыз әсерлерінің кестелік тізімі</u>

Интеленс® препаратымен емдеу кезінде пациенттерде білінген, ауырлығы орташа немесе ауыр дәрежедегі (2 дәрежедегі және одан жоғары) жағымсыз жанама әсерлер төмендегі кестеде талдап қорытылған (АРВ-емдеудің аялық режимі «ФР» деп белгіленген). Жағымсыз әсерлер ретінде баға берілген зертханалық талдау нәтижелерінің ауытқулары кесте астындағы абзацқа енгізілген. Осы жағымсыз әсерлер ағзалар жүйелерінің класы және көрініс беру жиілігі бойынша берілген. Әрбір топта кездесу жиілігі ауырлық дәрежесінің кему ретімен берілген. Жиілігі былайша белгіленді: өте жиі (≥1/10), жиі (≥1/100 - <1/10) және жиі емес (≥1/1 000 - <1/100). Интеленс® препаратына жүргізілген басқа зерттеулер барысында анықталған сирек және өте сирек жағымсыз әсерлер кестеден кейін берілген.

DUET-1 және DUET-2 зерттеулері		
Ағзалар жүйесінің класы	**Интеленс® + ФР**	**плацебо + ФР**
Қан және лимфалық жүйе тарапынан бұзылулар		
жиі		
тромбоцитопения	1.3%	1.5%
анемия	4.0%	3.8%
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар		
Жиі емес		
иммунитеттің қалпына келу синдромы	0.2%	0.3%
препаратқа аса жоғары сезімталдық	0.8%	1.2%
Метаболизмнің және тамақтанудың бұзылулары		
жиі		
қант диабеті	1.3%	0.2%
гипергликемия	1.5%	0.7%
гиперхолестеринемия	4.3%	3.6%
гипертриглицеридемия	6.3%	4.3%
гиперлипидемия	2.5%	1.3%
жиі емес		
анорексия	0.8%	1.5%
дислипидемия	0.8%	0.3%
Психикалық бұзылулар		
жиі		
үрейлену	1.7%	2.6%
инсомния	2.7%	2.8%
жиі емес		
сананың шатасуы	0.2%	0.2%
бағдардан адасу	0.2%	0.3%
шым-шытырықтар	0.2%	0.2%
ұйқының бұзылуы	0.5%	0.5%
күйгелектік	0.2%	0.3%
патологиялық түстер көру	0.2%	0.2%
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар		
жиі		
шеткері нейропатия	3.8%	2.0%
бас ауыру	3.0%	4.5%
жиі емес		
құрысулар	0.5%	0.7%
естен тану	0.3%	0.3%
амнезия	0.3%	0.5%

тремор	0.2%	0.3%
ұйқышылдық	0.7%	0.5%
паресте зия	0.7%	0.7%
гипестезия	0.5%	0.2%
гиперсомния	0.2%	0%
зейіннің бұзылуы	0.2%	0.2%
Көз тарапынан бұзылулар		
жиі емес		
көрудің жіті болмауы	0.7%	0%
Есту мүшесі және лабиринт тарапынан бұзылулар		
жиі емес		
вертиго	0.2%	0.5%
Жүрек тарапынан бұзылулар		
жиі		
миокард инфарктісі	1.3%	0.3%
жиі емес		
жүрекшелердің фибрилляциясы	0.2%	0.2%
стенокардия	0.5%	0.3%
Қантамырлар тарапынан бұзылулар		
жиі		
гипертензия	3.2%	2.5%
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек тарапынан бұзылулар		
жиі емес		
бронхтың түйілуі	0.2%	0%
жүктеме кезінде ентігу	0.5%	0.5%
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар		
жиі		
гастроэзофагеальді рефлюкс ауруы	1.8%	1.0%
диарея	7.0%	11.3%
құсу	2.8%	2.8%
жүректің айнуы	5.2%	4.8%
іштің ауыруы	3.5%	3.1%
метеоризм	1.5%	1.0%
гастрит	1.5%	1.0%
жиі емес		
панкреатит	0.7%	0.3%
гематемезис	0.2%	0%
стоматит	0.2%	0.2%
іш қату	0.3%	0.5%
іштің кебуі	0.7%	1.0%
ауыздың кеберсуі	0.3%	0%
құсқысы келу	0.2%	0%
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар		
жиі емес		
гепатит	0.2%	0.3%
бауыр стеатозы	0.3%	0%
цитолиздік гепатит	0.3%	0%
гепатомегалия	0.5%	0.2%
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар		
өте жиі		
бөртпе	10.0%	3.5%
жиі		

түнгі тершеңдік	1.0%	1.0%
жиі емес		
беттің ісінуі	0.3%	0%
гипергидроз	0.5%	0.2%
қышыну	0.7%	0.5%
терінің құрғауы	0.3%	0.2%
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар		
жиі		
бүйрек функциясының жеткіліксіздігі	2.7%	2.0%
Жыныс жүйесі және сүт бездері тарапынан бұзылулар		
жиі емес		
гинекомастия	0.2%	0%
Жалпы бұзылулар		
жиі		
шаршау	3.5%	4.6%
жиі емес		
енжарлық	0.2%	0%

Басқа зерттеулерде байқалған, ең кемінде, ауырлығы орташа дәрежедегі қосымша жағымсыз әсерлерге ангионевроздық ісіну, мультиформалы эритема және геморрагиялық инсульт жатады; олардың әрқайсысының білінуі пациенттердің 0.5%-нан көп болған жоқ. Интеленс® препаратын клиникалық қолдану барысында Стивенс-Джонсон синдромының (сирек; <0.1%) және уытты эпидермальді некролиздің (өте сирек; < 0.01%) көрініс беру жағдайлары білінді.

Зертханалық көрсеткіштер тарапынан ауытқулар

Емдеу барысында пайда болған, плацебо тобымен салыстырғанда, Интеленс® препараты тобындағы науқастардың ≥2%-да білінген, жағымсыз әсерлер ретінде (3 немесе 4 дәрежедегі) баға берілген клиникалық зертханалық талдаулар тарапынан мынадай ауытқулар болды: амилаза (9.4%-бен салыстырғанда 8.9%), креатинин (1.7%-бен салыстырғанда 2.0%), липаза (2.6%-бен салыстырғанда 3.4%), жалпы холестерин (5.3%-бен салыстырғанда 8.1%), тығыздығы төмен липопротеиндер (6.6%-бен салыстырғанда 7.2%), триглицеридтер (5.8%-бен салыстырғанда 9.2%), глюкоза (2.4%-бен салыстырғанда 3.5%), аланинаминотрансфераза (АЛТ) (2.0%-бен салыстырғанда 3.7%), аспартатаминотрансфераза (АСТ) (2.0%-бен салыстырғанда 3.2%) деңгейлерінің жоғарылауы және, нейтрофилдер санының (7.4%-бен салыстырғанда 5.0%) және ақ қан денешіктері санының (4.3%-бен салыстырғанда 2.0%) төмендеуі.

Жекелеген жағымсыз реакцияларды сипаттау

Метаболизмдік параметрлер

Антиретровирустық ем қабылдау кезінде салмақтың артуы және қандағы липидтер мен глюкоза деңгейлерінің артуы байқалуы мүмкін.

Иммунитеттің қалпына келу синдромы

Ауыр дәрежедегі иммунотапшылығы бар, АИТВ жұқтырған пациенттерде біріктірілген антиретровирустық ем (БАРЕ) түрткі болған сәтте

асимптоматикалық немесе қалдық оппортунистік инфекцияға қабыну реакциясы байқалуы мүмкін. Сондай-ақ аутоиммундық бұзылулар (Грейвс ауруы сияқты) жөнінде мәлімделді; белгілері антиретровирустық емді бастағаннан кейін көп айдан соң білінуі мүмкін аутоиммундық бұзылулардың білінгенге дейінгі уақытындағы үлкен ауытқушылықты ескерген жөн.

Остеонекроз

Остеонекроз жағдайлары, атап айтқанда, көпшілік мақұлдаған қауіп факторлары, кең таралған АИТВ-инфекциясы бар және/немесе біріктірілген антиретровирустық емді ұзақ уақыт қолданған пациенттерде, байқалды. Осы жағдайлардың көрініс беру жиілігі белгісіз.

Балалар (6 жастан бастап 18-ден кіші жасқа дейін)

Балалар мен жасөспірімдерде қауіпсіздігіне баға беру бұрын антиретровирустық ем қабылдаған, АИТВ-1 жұқтырған, Интеленс® препаратын басқа антиретровирустық препараттармен біріктіріп қабылдаған 6 жастан бастап 18-ден кіші жасқа дейінгі және салмағы ≥16 кг 101 нәрестенің бір тобына ұзақтығы 48 аптаға дейін II фазаға (PIANO) жүргізілген зерттеу деректерін талдау нәтижелеріне негізделген. Балаларда жағымсыз жанама реакциялардың жиілігі, типі және ауырлығы ересектер үшін сәйкес келетін көрсеткіштерге ұқсас болды. Бөртпе еркектерге қарағанда, әйел жынысты пациенттерде жиі байқалды (2 және одан жоғары дәрежедегі бөртпе 37 еркектің 2-мен [5.4%] салыстырғанда, әйел жынысты 64 пациенттің 13-де [20.3%] байқалды; 37 еркектің 0-мен [0%] салыстырғанда әйел жынысты 64 пациенттің 4-де [6.3%] бөртпенің пайда болу салдарынан емдеу тоқтатылды). Бөртпе көбіне ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежеде, макулезді/папулезді типті болды және емдеудің екінші аптасында дамыды. Бөртпенің біліністері өздігінен шектелуге бейім болды және әдетте ұзаққа созылған емдеу аясында бір апта ішінде қайтты.

Пациенттердің басқа да ерекше топтары

В және/немесе С гепатиті вирусымен коинфекцияланған пациенттер

DUET-1 және DUET-2 зерттеулері нәтижелерінің жиынтық талдамасында бауыр тарапынан бұзылулардың даму жиілігі, плацебо тобындағы коинфекцияланған пациенттермен салыстырғанда, Интеленс® препаратын қабылдаған, конинфекцияланған науқастарда жоғары болды. Интеленс® препаратын пациенттердің осы тобында сақтықпен қолданған жөн.

Интеленс® препаратын қолданудың постмаркетингтік тәжірибесінде байқалған жағымсыз реакциялар

Интеленс® препаратын қолданумен байланысты, DRESS қоса, аса жоғары сезімталдық реакцияларының көрініс беру жағдайлары жөнінде мәлімделді. Аса жоғары сезімталдықтың осы реакциялары бөртпемен, температураның жоғарылауымен және, кейбір жағдайларда, ағзаларды қамтуымен сипатталды (ауыр дәрежедегі бөртпені немесе температураның жоғарылауымен, жалпы дімкәстікпен, шаршаумен, бұлшықеттің ауыруымен немесе буындардың ауыруымен, күлдіреуіктермен, ауыз қуысының зақымдануымен,

конъюнктивитпен, гепатитпен және эозинофилиямен қатар жүретін бөртпені қоса, бірақ онымен шектелмейді).

Қолдануға болмайтын жағдайлар
- этравиринге немесе препараттың кез келген компонентіне аса жоғары сезімталдық
- 6 жасқа дейінгі немесе дене салмағы 16 кг-ден аз балалар мен жасөспірімдер
- жүктілік және лактация кезеңі
- галактоза, лактоза жақпаушылығы немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы
- эфавирензбен, невирапинмен, рилпивиринмен, индинавирмен, нелфинавирмен, типранавирмен/ритонавирмен, карбамазепинмен, фенобарбиталмен, фенитоинмен, рифампицинмен, рифапентинмен, шілтерлі шайқураймен (*Hypericum perforatum*) бір мезгілде қолдану
- бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класы)

Дәрілермен өзара әрекеттесуі
Қан плазмасында этравириннің концентрациясына ықпалын тигізетін дәрілік препараттар
Этравирин CYP3A4, CYP2C9 және CYP2C19 изоферменттерімен метаболизденіп, кейіннен метаболиттердің уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазамен глюкуронизацияланады. CYP3A4, CYP2C9 немесе CYP2C19 белсенділігін стимуляциялайтын дәрілік препараттарды қолдану этравирин клиренсінің артуымен, және, сәйкесінше, қан плазмасындағы этравирин концентрациясының азаюымен қатар жүруі мүмкін. Интеленс® препаратын және CYP3A4, CYP2C9 немесе CYP2C19 әсерлерін тежейтін дәрілік препараттарды бір мезгілде қолдану этравирин клиренсінің төмендеуімен, және, сәйкесінше, қан плазмасындағы этравирин концентрациясының артуымен қатар жүруі мүмкін.
Әсер етуіне этравиринді қолдану ықпалын тигізуі мүмкін дәрілік препараттар
Этравирин CYP3A4 изоферментінің әлсіз индукторы болып табылады. Негізінен CYP3A4-пен метаболизденетін препараттармен бір мезгілде қолдану қан плазмасында осы дәрілік заттардың концентрациясының төмендеуіне әкелуі және олардың емдік әсерін бәсеңдетуі мүмкін.
Этравирин CYP2C9 және CYP2C19 изоферменттерінің әлсіз тежегіші болып табылады. Этравирин сондай-ақ P-гликопротеиннің әлсіз тежегіші болып табылады. Этравиринді және негізінен CYP2C9 немесе CYP2C19 арқылы метаболизденетін, сондай-ақ оларды тасымалдау P-гликопротеин арқылы жүретін препараттарды бір мезгілде қолдану олардың плазмадағы концентрациясын арттыруы және олардың емдік және жағымсыз әсерлерін күшейтуі немесе ұзартуы мүмкін.

Интеленс® препаратының жекелеген антиретровирустық және антиретровирустық емес дәрілік препараттармен белгілі немесе теориялық өзара әрекеттесулері жөніндегі ақпарат төмендегі кестеде берілген.

Өзара әрекеттесулер кестесі

Этравирин және бірге қолданылатын дәрілік препараттар арасындағы өзара әрекеттесулер төмендегі кестеде берілген (артуы «↑» деп, азаюы - «↓» деп, ықпалының жоқтығы - «↔» деп белгіленген, ЗЖ – зерттелген жоқ, СА – сенімді аралық)).

Басқа дәрілік препараттармен бірге қабылдаған кездегі өзара әрекеттесулер және дозалануы жөніндегі нұсқаулар

Емдеу саласына сәйкес келетін дәрілік препарат	Дәрілік заттардың деңгейлеріне әсері Орташа шаршылық мәндер Орташа арақатынасы	Бірге қолдануға қатысты нұсқаулар
Кері транскриптазаның нуклеозидтік немесе нуклеотидтік тежегіштері (КТНТ)		
Диданозин Тәулігіне 1 рет 400 мг	диданозин AUC ↔ 0.99 (0.79-1.25) C_{min} НТ C_{max} ↔ 0.91 (0.58-1.42) этравирин AUC ↔ 1.11 (0.99-1.25) C_{min} ↔ 1.05 (0.93-1.18) C_{max} ↔ 1.16 (1.02-1.32)	Диданозиннің және этравириннің фармакокинетикалық параметрлеріне маңызды ықпалы байқалған жоқ. Біріктірілімді дозаларды түзетусіз пайдалануға болады.
Тенофовир дизопроксилі фумараты Тәулігіне 300 мг	тенофовир AUC ↔ 1.15 (1.09-1.21) C_{min} ↑ 1.19 (1.13-1.26) C_{max} ↑ 1.15 (1.04-1.27) этравирин AUC ↓ 0.81 (0.75-0.88) C_{min} ↓ 0.82 (0.73-0.91) C_{max} ↓ 0.81 (0.75-0.88)	Тенофовирдің және этравириннің фармакокинетикалық параметрлеріне маңызды ықпалы байқалған жоқ. Біріктірілімді дозаларды түзетусіз пайдалануға болады.
Басқа КТНТ	Зерттелген жоқ, бірақ басқа КТНТ (мысалы, абакавирнің, эмтрицитабиннің, ламивудиннің, ставудиннің және зидовудиннің) бүйрек арқылы бөлініп шығуының артықшылықтары бар болғандықтан, дәрілік өзара әрекеттесу күтілмейді.	Этравирин осы КТНТ-пен дозаларды түзетусіз пайдаланылуы мүмкін.
Кері транскриптазаның нуклеозидтік емес тежегіштер (КТНЕТ)		
Эфавиренз Невирапин Рилпивирин	Эфавирензді және невирапинді этравиринмен бір мезгілде қолдану плазмада этравирин концентрациясының едәуір төмендеуін және Интеленс® препаратының	Интеленс® препаратын және басқа КТНЕТ-ті біріктіріп қолдану ұсынылмайды.

	емдік әсерінің азаюын туындатуы мүмкін. Интеленс® препаратын рилпивиринмен бірге қолдану рилпивириннің плазмалық концентрациясының төмендеуіне және рилпивириннің емдік әсерінің жоғалуына себеп болуы мүмкін.	
АИТВ протеазасы тежегіштері (ПТ) - бустирленбеген (ритонавирдің төмен дозаларымен біріктірусіз)		
Индинавир	Индинавирді Интеленс® препаратымен бір мезгілде қолдану индинавирдің плазмадағы концентрациясының едәуір төмендеуін және индинавирдің емдік әсерінің жоғалуын туындатуы мүмкін.	Интеленс® препаратын және индинавирді біріктіріп қолдану ұсынылмайды.
Нелфинавир	Зерттелген жоқ. Интеленс® препараты қан плазмасындағы нелфинавирдің концентрациясын арттырады деп күтіледі.	Интеленс® препаратын және нелфинавирді біріктіріп қолдану ұсынылмайды.
АИТВ протеазасы тежегіштері (ПТ) - бустирленген (ритонавирдің аздаған дозаларымен біріктірілімі)		
Атазанавир/ритонавир Тәулігіне 1 рет 300/100 мг	<u>атазанавир</u> AUC ↓ 0.86 (0.79-0.93) C_{min} ↓ 0.62 (0.55-0.71) C_{max} ↔ 0.97 (0.89-1.05) <u>этравирин</u> AUC ↑ 1.30 (1.18-1.44) C_{min} ↑ 1.26 (1.12-1.42) C_{max} ↑ 1.30 (1.17-1.44)	Интеленс® препаратының атазанавир/ритонавирмен біріктірілімі дозаларды түзетусіз қолданылуы мүмкін.
Дарунавир/ритонавир Тәулігіне 2 рет 600/100 мг	<u>дарунавир</u> AUC ↔ 1.15 (1.05-1.26) C_{min} ↔ 1.02 (0.90-1.17) C_{max} ↔ 1.11 (1.01-1.22) <u>этравирин</u> AUC ↓ 0.63 (0.54-0.73) C_{min} ↓ 0.51 (0.44-0.61) C_{max} ↓ 0.68 (0.57-0.82)	Интеленс® препаратының дарунавир/ритонавирмен біріктірілімі дозаларды түзетусіз қолданылуы мүмкін.
Фосампренавир/рито-навир Тәулігіне 2 рет 700/100 мг	<u>ампренавир</u> AUC ↑ 1.69 (1.53-1.86) C_{min} ↑ 1.77 (1.39-2.25) C^{max} ↑ 1.62 (1.47-1.79) <u>этравирин</u> AUC ↔[a]	Интеленс® препаратын фосампренавир/ритонавирмен және ампренавир/ритонавирмен бір мезгілде қолданғанда осы препараттардың дозаларын төмендету қажет етілуі мүмкін.

	C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Дозаны төмендету үшін пероральді ерітінділерін қолдануды қарастыруға болады.
Лопинавир/ритонавир (таблеткалар) Тәулігіне 2 рет 400/100 мг	лопинавир AUC ↔ 0.87 (0.83-0.92) C_{min} ↓ 0.80 (0.73-0.88) C_{max} ↔ 0.89 (0.82-0.96) этравирин AUC ↓ 0.65 (0.59-0.71) C_{min} ↓ 0.55 (0.49-0.62) Cmax ↓ 0.70 (0.64-0.78)	Интеленс® препаратының лопинавир/ритонавирмен біріктірілімі дозаларды түзетусіз қолданылуы мүмкін.
Саквинавир/ритонавир Тәулігіне 2 рет 1000/100 мг	саквинавир AUC ↔ 0.95 (0.64-1.42) C_{min} ↓ 0.80 (0.46-1.38) C_{max} ↔ 1.00 (0.70-1.42) этравирин AUC ↓ 0.67 (0.56-0.80) C_{min} ↓ 0.71 (0.58-0.87) C_{max} ↓ 0.63 (0.53-0.75)	Интеленс® препаратының саквинавир/ритонавирмен біріктірілімі дозаларды түзетусіз қолданылуы мүмкін.
Типранавир/ритонавир Тәулігіне 2 рет 500/200 мг	типранавир AUC ↑ 1.18 (1.03-1.36) C_{min} ↑ 1.24 (0.96-1.59) C_{max} ↑ 1.14 (1.02-1.27) этравирин AUC ↓ 0.24 (0.18-0.33) C_{min} ↓ 0.18 (0.13-0.25) C_{max} ↓ 0.29 (0.22-0.40)	Типранавирді/ритонавирді және Интеленс® препаратын бірге қабылдау ұсынылмайды.
CCR5 хемокиндік рецепторларының антагонистері		
Маравирок Тәулігіне 2 рет 300 мг Маравирок/дарунавир/ритонавир Тәулігіне 2 рет 150/600/100 мг	маравирок AUC ↓ 0.47 (0.38-0.58) C_{min} ↓ 0.61 (0.53-0.71) C_{max} ↓ 0.40 (0.28-0.57) этравирин AUC ↔ 1.06 (0.99-1.14) C_{min} ↔ 1.08 (0.98-1.19) C_{max} ↔ 1.05 (0.95-1.17) маравирок* AUC ↑ 3.10 (2.57-3.74) C_{min} ↑ 5.27 (4.51-6.15) C_{max} ↑ 1.77 (1.20-2.60) * тәулігіне 2 рет 150 мг доза маравирокпен салыстырғанда	Интеленс® препаратын және маравирокты СҮРЗА цитохромының күшті тежегіштерімен (мысалы, бустирленген ПТ) бірге біріктіріп қолданғанда, фосампренавир/ритонавир біріктірілімін қоспағанда, маравирокты күніне 2 рет 150 мг дозалау режимін пайдаланған жөн (мұндайда маравирок дозасы күніне 2 рет 300 мг құрайды). Интеленс® препаратының дозасын мұндайда түзету қажет болмайды.
Қосылу тежегіштері		
Энфувиртид Тәулігіне 2 рет 90 мг	этравирин* AUC ↔[a] C_{0h} ↔[a] Энфувиртидтің концентрациялары зерттелген жоқ, бірақ қандай да болсын маңызды әсер күтілмейді	Интеленс® препараты мен энфувиртидті біріктіріп қолданған кезде дәрілік өзара әрекеттесу пайда болады деп күтілмейді.

	* фармакокинетикалық параметрлерді популяциялық талдау негізінде	
Тізбекті интегразамен тасымалдау тежегіштері		
Долутегравир Күніне 1 рет 50 мг	<u>долутегравир</u> AUC ↓ 0.29 (0.26-0.34) C_{min} ↓ 0.12 (0.09-0.16) C_{max} ↓ 0.48 (0.43-0.54) <u>этравирин</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Этравирин долутегравирдің плазмалық концентрациясын едәуір төмендетеді. Этравириннің долутегравирдің плазмалық концентрацияларына ықпалы дарунавир/ритонавир немесе лопинавир/ритонавир біріктірілімдерімен бірге қолданған кезде төмендеді, сондай-ақ атазанавир/ритонавир біріктірілімін қолданған кезде де ықпалы төмендейді деп күтіледі. Интеленс® препараты долутегравирмен бірге атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир немесе лопинавир/ритонавир біріктірілімдерімен бірге қолданған жағдайда ғана қолданылуы тиіс.Осы біріктірілім дозаларды түзетусіз қолданылуы мүмкін.
Долутегравир + дарунавир/ритонавир Күніне 1 рет 50 мг + күніне 2 рет 600/100 мг	<u>долутегравир</u> AUC ↓ 0.75 (0.69-0.81) C_{min} ↓ 0.63 (0.52-0.77) C_{max} ↓ 0.88 (0.78-1.00) <u>этравирин</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	
Долутегравир + лопинавир/ритонавир Күніне 1 рет 50 мг + күніне 2 рет 400/100 мг	<u>долутегравир</u> AUC ↓ 1.11 (1.02-1.20) C_{min} ↓ 1.28 (1.13-1.45) C_{max} ↓ 1.07 (1.02-1.13) <u>этравирин</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	
Ралтегравир Тәулігіне 2 рет 400 мг	<u>ралтегравир</u> AUC ↓ 0.90 (0.68-1.18) C_{min} ↓ 0.66 (0.34-1.26) C_{max} ↓ 0.89 (0.68-1.15) <u>этравирин</u> AUC ↔ 1.10 (1.03-1.16) C_{min} ↔ 1.17 (1.10-1.26) C_{max} ↔ 1.04 (0.97-1.12	Интеленс® препараты ратлегравирмен бірге дозаларды түзетусіз қолданылуы мүмкін.
Аритмияға қарсы препараттар		
Дигоксин 0.5 мг бір реттік доза	<u>дигоксин</u> AUC ↑ 1.18 (0.90-1.56) C_{min} НТ C_{max} ↑ 1.19 (0.96-1.49)	Интеленс® препараты дигоксинмен бірге дозаларды түзетусіз қолданылуы мүмкін. Интеленс® препараты мен дигоксинді біріктіріп қолданған кезде қан плазмасындағы дигоксин концентрацияларын бақылау ұсынылады.
Амиодарон Бепридил Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (парентеральді	Зерттелген жоқ. Интеленс® препаратын және аритмияға қарсы препараттарды бір мезгілде қолдану қан плазмасындағы аритмияға	Интеленс® препаратын және аритмияға қарсы препараттарды бір мезгілде қолдануды сақтықпен жүргізген жөн және, мүмкіндігінше, қан плазмасындағы аритмияға қарсы

қолдану) Мексилетин Пропафенон Хинидин	қарсы дәрілер концентрацияларының төмендеуімен қатар жүруі мүмкін.	дәрілердің емдік концентрациясын бақылаған жөн.
Антибиотиктер		
Азитромицин	Зерттелген жоқ. Азитромициннің элиминациясының билиарлы жолын негізге алсақ, Интеленс® препараты мен азитромицин арасында дәрілік өзара әрекеттесу күтілмейді.	Интеленс® препараты азитромицинмен бірге дозаларды түзетусіз қолданылуы мүмкін.
Кларитромицин Тәулігіне 2 рет 500 мг	<u>кларитромицин</u> AUC ↓ 0.61 (0.53-0.69) C_{min} ↓ 0.47 (0.38-0.57) C_{max} ↓ 0.66 (0.57-0.77) <u>14-ОН-кларитромицин</u> AUC ↑ 1.21 (1.05-1.39) C_{min} ↔ 1.05 (0.90-1.22) C_{max} ↑ 1.33 (1.13-1.56) <u>этравирин</u> AUC ↑ 1.42 (1.34-1.50) C_{min} ↑ 1.46 (1.36-1.58) C_{max} ↑ 1.46 (1.38-1.56)	Кларитромициннің экспозициясы этравириннің әсерінен төмендеді; ал сол уақытта, белсенді метаболиті 14-гидрокси-кларитромициннің концентрациялары жоғарылады. 14-гидрокси-кларитромициннің *Mycobacterium avium* (MAC) кешеніне қатысты белсенділігіның бар болуына байланысты, Интеленс® препаратын қолдану аясында кларитромициннің және оның белсенді метаболитінің MAC-қа қатысты жалпы белсенділігі өзгеруі мүмкін. Соған сәйкес, Интеленс® препаратымен емдеу аясында MAC әсерінен туындаған инфекциялық ауруларды емдеу үшін микробтарға қарсы балама дәрілерді қолданған жөн.
Антикоагулянттар		
Варфарин	Зерттелген жоқ. Интеленс® препаратын және варфаринді бір мезгілде қолдану қан плазмасындағы варфарин концентрациясының артуымен қатар жүруі мүмкін.	Интеленс® препаратын және варфаринді бір мезгілде қолданғанда халықаралық қалыптасқан қатынас (ХҚҚ) деңгейін бақылау ұсынылады.
Құрысуға қарсы препараттар		
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Зерттелген жоқ. Карбамазепин, фенобарбитал және фенитоин қан плазмасындағы этравирин концентрациясын төмендетуі мүмкін.	Біріктірілім ұсынылмайды.

Зеңге қарсы препараттар		
Флуконазол Тәулігіне 1 рет 200 мг таңертең	флуконазол AUC ↔ 0.94 (0.88-1.01) C_{min} ↔ 0.91 (0.84-0.98) C_{max} ↔ 0.92 (0.85-1.00) этравирин AUC ↑ 1.86 (1.73-2.00) C_{min} ↑ 2.09 (1.90-2.31) C_{max} ↑ 1.75 (1.60-1.91)	Интеленс® препараты флуконазолмен дозаларды түзетусіз қолданылуы мүмкін.
Итраконазол Кетоконазол Позаконазол	Зерттелген жоқ. CYP3A цитохромының күшті тежегіші болып табылатын позаконазол қан плазмасындағы этравирин концентрациясын арттыруы мүмкін. Итраконазол және кетоконазол CYP3A цитохромының күшті тежегіштері және субстраттары болып табылады. Итраконазолды немесе кетоконазолды және Интеленс® препаратын бір мезгілде жүйелік қолдану қан плазмасындағы этравирин концентрациясының жоғарылауымен қатар жүруі мүмкін. Басқа жағынан алғанда, Интеленс® препаратын қолдану итраконазол және кетоконазол концентрацияларының төмендеуімен қатар жүруі мүмкін.	Интеленс® препараты зеңге қарсы осы дәрілермен дозаларды түзетусіз қолданылуы мүмкін.
Вориконазол Тәулігіне 2 рет 200 мг	вориконазол AUC ↑ 1.14 (0.88-1.47) C_{min} ↑ 1.23 (0.87-1.75) C_{max} ↓ 0.95 (0.75-1.21) этравирин AUC ↑ 1.36 (1.25-1.47) C_{min} ↑ 1.52 (1.41-1.64) C_{max} ↑ 1.26 (1.16-1.38)	Интеленс® препараты вориконазолмен бірге дозаларды түзетусіз қолданылуы мүмкін.
Безгекке қарсы препараттар		
Артеметер/ люмефантрин 80/480 мг, 6 доз по схеме: 0, 8, 24, 36, 48, 60 часов	артеметер AUC ↓ 0.62 (0.48-0.80) C_{min} ↓ 0.82 (0.67-1.01) C_{max} ↓ 0.72 (0.55-0.94) дигидроартемизинин AUC ↓ 0.85 (0.75-0.97)	Интеленс® препаратын және артеметер/люмефантрин біріктірілімін бірге қолданғанда безгекке қарсы жауапқа мұқият бақылау жүргізу өзін ақтады, өйткені артеметер және оның

	C_{min} ↓ 0.83 (0.71-0.97) C_{max} ↓ 0.84 (0.71-0.99) лумефантрин AUC ↓ 0.87 (0.77-0.98) C_{min} ↔ 0.97 (0.83-1.15) C_{max} ↔ 1.07 (0.94-1.23) этравирин AUC ↔ 1.10 (1.06-1.15) C_{min} ↔ 1.08 (1.04-1.14) C_{max} ↔ 1.11 (1.06-1.17)	белсенді метаболиті дигидроартемизин экспозициясының едәуір төмендеуі безгекке қарсы тиімділігінің төмендеуіне әкелуі мүмкін. Интеленс® препаратының дозасын түзету қажет болмайды.
Туберкулезге қарсы препараттар		
Рифампицин Рифапентин	Зерттелген жоқ. Рифампицин және рифапентин қан плазмасындағы этравириннің концентрациясын төмендетеді. Интеленс® препараты бустирленген ппротеаза тежегішімен (ПТ) біріктіріп қолданылуы тиіс. Рифампицинді бустирленген ПТ-мен біріктіріп қолдануға болмайды.	Біріктіру ұсынылмайды.
Рифабутин Тәулігіне 1 рет 300 мг	Орайластырылған бустирленген ПТ бірге: Өзара әрекеттесулеріне зерттеулер жүргізілген жоқ. Тарихи деректерді негізге алсақ, этравириннің экспозициясы төмендеуі мүмкін, ал сол кезде рифабутиннің экспозициясы және, әсіресе 25-О-дезацетил-рифабутиннің, жоғарылауы мүмкін. Орайластырылусыз бустирленген ПТ (этравирин үшін ұсынылғаннан тыс көрсетілімдер): рифабутин AUC ↓ 0.83 (0.75-0.94) C_{min} ↓ 0.76 (0.66-0.87) C_{max} ↓ 0.90 (0.78-1.03) 25-О-дезацетил-рифабутин AUC ↓ 0.83 (0.74-0.92) C_{min} ↓ 0.78 (0.70-0.87)	Интеленс® препаратын бустирленген ПТ және рифабутинмен біріктіріп қолдану этравирин концентрациясы азаюының және рифабутин 25-О-дезацетил-рифабутин концентрациясы артуының ықтимал қаупіне байланысты, сақтықпен жүргізілуі тиіс. Рифабутинді қолданумен байланысты вирусологиялық жауапқа және жағымсыз реакцияларға мұқият мониторинг жүргізу ұсынылады. Рифабутиннің қажетті дозасын таңдау үшін орайластырылған бустирленген ПТ қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз.

	C_{max} ↓ 0.85 (0.72-1.00) этравирин AUC ↓ 0.63 (0.54-0.74) C_{min} ↓ 0.65 (0.56-0.74) C_{max} ↓ 0.63 (0.53-0.74)	
Бензодиазепиндер		
Диазепам	Зерттелген жоқ. Этравирин қан плазмасында диазепамнің концентрациясын арттыруы мүмкін.	Диазепамға баламалы нұсқаны қарастырған жөн.
Кортикостероидтар		
Жүйелік әсер ететін дексаметазон	Зерттелген жоқ. Дексеметазон қан плазмасында этравириннің концентрациясын төмендетуі мүмкін.	Дексаметазонды Интеленс® препаратымен бірге жүйелік қолдануды сақтықпен жүргізген жөн, немесе ұзақ мерзімге қолданғанда балама препараттарды пайдаланған жөн.
Эстрогендер негізіндегі контрацепциялық препараттар		
Этинилэстрадиол Тәулігіне 1 рет 0.035 мг Норэтиндрон Тәулігіне 1 рет 1 мг	этинилэстрадиол AUC ↑ 1.22 (1.13-1.31) C_{min} ↔ 1.09 (1.01-1.18) C_{max} ↑ 1.33 (1.21-1.46) норэтиндрон AUC ↔ 0.95 (0.90-0.99) C_{min} ↓ 0.78 (0.68-0.90) C_{max} ↔ 1.05 (0.98-1.12) этравирин AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Интеленс® препаратын және эстроген және/немесе прогестерон негізіндегі контрацепциялық препараттарды біріктіру дозаларды түзетусіз қолданылуы мүмкін.
С гепатитін емдеу үшін вирусқа қарсы тікелей әсер ететін препараттар		
Рибавирин	Зерттелген жоқ, өйткені рибавирин бүйрек арқылы бөлініп шығады, ешқандай өзара әрекеттесу күтілмейді.	Интеленс® препараты мен рибавириннің біріктірілімі дозаларды түзетусіз қолданылуы мүмкін.
Боцепревир Боцепревир 800 мг күніне 3 рет + этравирин әрбір 12 сағат сайын 200 мг	боцепревир AUC ↑ 1.10 (0.91-1.28) C_{max} ↑ 1.10 (0.91-1.29) C_{min} ↓ 0.88 (0.66-1.17) этравирин AUC ↓ 0.77 (0.66-0.91) C_{max} ↓ 0.76 (0.68-0.85) C_{min} ↓ 0.71 (0.54-0.95)	АИТВ-инфекцияны емдеу үшін этравириннің және/немесе боцепревирдің фармакокинетикасына ықпалын тигізуі мүмкін антиретровирустық препараттармен біріктірілген жағдайда этравириннің фармакокинетикалық параметрлерінің және боцепревирдің C_{min} төмендеуінің клиникалық маңыздылығына тікелей баға беру жүргізілген жоқ. АИТВ және С гепатиті инфекцияларының басылуы тұрғысынан клиникалық және

		зертханалық көрсеткіштерге өте мұқият бақылау жүргізу ұсынылады.
Телапревир Әрбір 8 сағат сайын 750 мг	телапревир AUC ↓ 0.84 (0.71-0.98) C_{max} ↓ 0.90 (0.79-1.02) C_{min} ↓ 0.75 (0.61-0.92) этравирин AUC ↔ 0.94 (0.85-1.04) C_{max} ↔ 0.93 (0.84-1.03) C_{min} ↔ 0.97 (0.86-1.10)	Интеленс® препараты мен телапревирдің біріктірілімі дозаларды түзетусіз қолданылуы мүмкін.
Өсімдік текті дәрілік заттар		
Шілтерлі шайқурай (*Hypericum perforatum*)	Зерттелген жоқ. Шілтерлі шайқурай қан плазмасында этравириннің концентрациясын төмендетеді деп күтіледі.	Біріктірілім ұсынылмайды.
ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштері		
Аторвастатин Тәулігіне 1 рет 40 мг	аторвастатин AUC ↓ 0.63 (0.58-0.68) C_{min} НТ C_{max} ↑ 1.04 (0.84-1.30) 2-ОН-аторвастатин AUC ↑ 1.27 (1.19-1.36) C_{min} НТ C_{max} ↑ 1.76 (1.60-1.94) этравирин AUC ↔ 1.02 (0.97-1.07) C_{min} ↔ 1.10 (1.02-1.19) C_{max} ↔ 0.97 (0.93-1.02)	Интеленс® препаратының аторвастатинмен біріктірілімі дозаны түзетусіз қолданылуы мүмкін, алайда клиникалық жауабына байланысты, аторвастатиннің дозаларын өзгерту қажет болуы мүмкін. Қажетті клиникалық әсерге қол жеткізу үшін Интеленс® препаратымен бір мезгілде қолданғанда аторвастатиннің дозасын түзеткен жөн.
Флувастатин Ловастатин Правастатин Розувастатин Симвастатин	Зерттелген жоқ. Интеленс® препаратын және правастатинді біріктіріп қолданғанда жағымсыз дәрілік өзара әрекеттесудің пайда болуы күтілмейді. Ловастатин, розувастатин және симвастатин CYP3A цитохромының субстраттары болып табылады, сондықтан оларды Интеленс® препаратымен бір мезгілде қолдану қан плазмасындағы ГМГ-КоА-редуктазаның осы тежегіштері концентрацияларының төмендеуімен қатар жүруі мүмкін. Флувастатин, розувастатин CYP2C9 цитохромымен	ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерінің дозаларын түзету қажет етілуі мүмкін.

	метаболизденеді, сондықтан оларды Интеленс® препаратымен бір мезгілде қолдану қан плазмасында ГМГ-КоА-редуктазаның осы тежегіштері концентрацияларының жоғарылауымен қатар жүруі мүмкін.	
Гистаминдік H_2-рецепторлардың блокаторлары		
Ранитидин Тәулігіне 2 рет 150 мг	этравирин AUC ↓ 0.86 (0.76-0.97) C_{min} НТ C_{max} ↓ 0.94 (0.75-1.17)	Интеленс® препараты гистаминдік H_2-рецепторлардың блокаторларымен дозаларды түзетусіз қолданылуы мүмкін.
Иммуносупрессорлар		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус	Зерттелген жоқ. Этравирин қан плазмасында циклоспориннің, сиролимустың және такролимустың концентрацияларын төмендетеді деп күтіледі.	Интеленс® препаратын жүйелік иммуносупрессорлармен біріктіріп қолдану сақтықпен жүргізілуі тиіс, өйткені Интеленс® препаратын қолдану аясында қан плазмасындағы циклоспориннің, сиролимустың және такролимустің концентрациялары өзгеруі мүмкін.
Есірткілік анальгетиктер		
Метадон Жекелей дозалар тәулігіне 60-тан 130 мг дейін	R(-) метадон AUC ↔ 1.06 (0.99-1.13) C_{min} ↔ 1.10 (1.02-1.19) C_{max} ↔ 1.02 (0.96-1.09) S(+) метадон AUC ↔ 0.89 (0.82-0.96) C_{min} ↔ 0.89 (0.81-0.98) C_{max} ↔ 0.89 (0.83-0.97) этравирин AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Метадонның дозасын өзгерту Интеленс® препаратымен бірге қолдану кезінде немесе бірге қолданудан кейінгі клиникалық жағдайының негізінде қажет етілген жоқ.
Фосфодиэстераза-5 (ФДЭ-5) тежегіштері		
Силденафил 50 мг бір реттік доза Тадалафил Варденафил	силденафил AUC ↓ 0.43 (0.36-0.51) C_{min} НТ C_{max} ↓ 0.55 (0.40-0.75) N-десметил-силденафил AUC ↓ 0.59 (0.52-0.68) C_{min} НТ C_{max} ↓ 0.75 (0.59-0.96)	Клиникалық әсерге қол жеткізу үшін Интеленс® препаратын және ФДЭ-5 тежегіштері біріктіріп қолданғанда қажетті ФДЭ-5 тежегіштерінің дозасын түзету қажет болуы мүмкін.
Тромбоциттер агрегациясының тежегіштері		
Клопидогрел	In vitro зерттеулер CYP2C19-ға тежегіш қасиеттерінің бар екендігін көрсетті.	Сақтық шаралары мақсатында этравирин мен клопидогрельді бірге қолдануға жол бермеу ұсынылады.

	Сондықтан этравирин клопидогрельдің метаболизмін оның белсенді метаболитіне дейін тежеуі мүмкін. Бірақ осындай ықпалының клиникалық маңыздылығы көрсетілген жоқ.	
Протонды сорғы тежегіштері		
Омепразол Тәулігіне 1 рет 40 мг	<u>этравирин</u> AUC ↑ 1.41 (1.22-1.62) C_{min} НТ C_{max} ↑ 1.17 (0.96-1.43)	Интеленс® препаратының протонды сорғы тежегіштерімен біріктірілімі дозаларды түзетусіз қолданылуы мүмкін.
Серотонинді кері қармап қалатын селективті тежегіштер		
Пароксетин Тәулігіне 1 рет 20 мг	<u>пароксетин</u> AUC ↔ 1.03 (0.90-1.18) C_{min} ↓ 0.87 (0.75-1.02) C_{max} ↔ 1.06 (0.95-1.20) <u>этравирин</u> AUC ↔ 1.01 (0.93-1.10) C_{min} ↔ 1.07 (0.98-1.17) C_{max} ↔ 1.05 (0.96-1.15)	Интеленс® препараты пароксетинмен бірге дозаларды түзетусіз қолданылуы мүмкін.

[a]Салыстыру бұдан бұрынғы зерттеулерден («тарихи бақылау» тобы) алынған деректермен жүргізілді.

Ескерту: Шығарылу түрі және/дозалары әртүрлі Интеленс® препаратының дәрілік өзара әрекеттесуіне зерттеулер жүргізген кезде препарат экспозиясы ұқсас болатындай етіп пайдаланылды. Соған сәйкес, Интеленс® препараты шығарылуының бір түрінің дәрілік өзара әрекеттесуіне баға беру нәтижелері басқа шығарылу түріне қатысты релевантты.

Балалар

Дәрілік өзара әрекеттесулерге зерттеулер тек ересектерде ғана жүргізілді.

Айрықша нұсқаулар

Әрбір құтыда құрғатқышы (силикагелі) бар қалташықтар бар. Құрғатқышы бар пакеттерді тастамаңыз! Құтыны ылғалдан қорғау үшін жақсы тығындап, сақтау керек.

Антиретровирустық емді қолдану жыныстық жолмен инфекцияның жұғу қаупін едәуір төмендетумен бірге, вирустың басылуын тиімді түрде қамтамасыз етуіне қарамастан, қалдық қауіп жоққа шығарылмайды. Вирустық инфекцияның жұғуына жол бермеу үшін, ұлттық нұсқауларға сәйкес, сақтық шараларын қолдану қажет.

Интеленс® препаратын пациенттегі вирусқа қатысты белсенділігі бар басқа антиретровирустық препараттармен біріктіріп қолданған жөн.

Келесі: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V және G190A/S мутацияларының 3 және одан да көбірегі бар вирус штаммдары болатын пациенттерде этравиринге вирусологиялық жауаптың төмендегені білінді. Белгілі бір мутациялардың немесе олардың біріктірілімінің маңыздылығына қатысты қорытындылар алынған қосымша мәліметтерге сәйкес өзгеруі мүмкін, осыдайша, резистенттілігін талдау нәтижелеріне баға берген кезде әрдайым интерпретацияның өзекті жүйесін пайдалану қажет.

Этравиринді ралтегравирмен немесе маравирокпен біріктірген кезде, дәрілік өзара әрекеттесу жөнінде қолда бардан өзге, мәлімдемелер жоқ.

Тері реакциялары және ауыр дәрежедегі аса жоғары сезімталдық реакциялары

Интеленс® препаратын қолданған кезде ауыр дәрежедегі тері реакциялары білінді; сирек жағдайларда (науқастардың <0.1%-да) Стивенс-Джонсон синдромы және көп пішінді эритема байқалды. Ауыр дәрежедегі тері реакциялары дамыған жағдайда Интеленс® препаратын қолдануды тоқтату қажет.

Қолда бар клиникалық деректер көлемі шектеулі, сондықтан анамнезінде КТНЕТ-ке тері реакциялары бар науқастарда тері ракцияларының қаупін жоққа шығару мүмкін емес. Осындай пациенттерді емдегенде, әсіресе анамнезінде дәрілік ауыр тері реакциялары бар болған жағдайда, сақтық танытқан жөн.

Интеленс® препаратын қолданған кезде DRESS (эозинофилия және жүйелік симптоматикасы бар дәрілік бөрте) және УЭН-ді (уытты эпидермальді некролиз), кейде өліммен аяқталуды қоса, ауыр аса жоғары сезімталдық синдромының көрініс беру жағдайлары білінді. DRESS-синдром бөртпенің, қызбаның, эозинофилияның және жүйелік біліністердің дамуымен сипатталады (ауыр бөртпемен немесе қызбамен, жалпы дімкәстікпен, шаршаумен, бұлшықеттің немесе буынның ауыруымен, буллездік зақымданумен, ауыз қуысындағы ошақтық зақымданулармен, конъюнктивитпен, гепатитпен және эозинофилиямен қатар жүретін бөртпені қоса, бірақ мұнымен шектемейді). Дамығанға дейінгі уақыт әдетте 3-6 аптаны құрайды; осы препаратты қабылдауды тоқтатқаннан кейін және кортикостероидтармен ем тағайындағаннан кейін нәтижесі көптеген жағдайларда жағымды болды.

Ауыр бөртпе немесе аса жоғары сезімталдық реакциялары пайда болған жағдайда пациенттерге медициналық жәрдем алуға кеңес беру қажет. Емдеу кезінде аса жоғары сезімталдық реакциялары пайда болған жағдайда Интеленс® препаратын қабылдауды дереу тоқтату қажет. Ауыр бөртпелер пайда болғаннан кейін Интеленс® препаратымен емдеуді дер кезінде тоқтатпау өмірге қауіп төндіретін реакцияларға әкеп соғуы мүмкін.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары салдарынан тоқтатылғаннан кейін Интеленс® препаратымен емдеуді қайта жаңғыртуға жол берілмейді.

Бөртпе

Интеленс® препаратын қолданған кезде бөртпе байқалды. Бөртпе көптеген жағдайларда жеңіл немесе орташа айқын болды, әсіресе емдеудің екінші аптасында пайда болды және 4-ші аптада сирек байқалды. Көптеген жағдайларда бөртпе жергілікті болды және емдеуді жалғастыру аясында 1-2 апта ішінде жойылды. Интеленс® препаратын әйел жынысты пациенттерге тағайындаған кезде бөртпенің көбіне әйелдерден байқалғанын ескеру қажет.

Егде жастағы пациенттер

Интеленс® препаратын егде жастағы пациенттерде қолдану тәжірибесі шектеулі: III фазаға жүргізілген зерттеулерде 65 жастағы және одан үлкен 6

пациент және 56-64 жастағы 53 пациент Интеленс® препаратын қабылдады. >55 жастағы пациенттерде байқалған жағымсыз реакциялардың түрі және жиілігі жастау пациенттерде байқалғандармен ұқсас болды.

Қатар жүретін аурулары бар пациенттер

Бауыр функциясының бұзылулары

Этравирин негізінен бауыр арқылы метаболизденеді және шығарылады және плазма ақуыздарымен едәуір дәрежеде байланысады. Байланыспаған концентрациялардың әсерін күтуге болады (зерттелген жоқ) және сондықтан бауыр функциясының орташа бұзылуы бар пациенттерге қолданған кезде сақтық шараларын іске асырған жөн. Бауыр функциясының ауыр дәрежедегі жеткіліксіздігі бар (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С санаты) пациенттерде этравириннің фармакокинетикасы зерттелген жоқ, осыған байланысты, оны пациенттердің осы тобында қолдану ұсынылмайды.

В және/немесе С гепатиті вирустарымен коинфекцияланған пациенттер

Интеленс® препаратын В немесе С гепатиті вирустарымен коинфекцияланған пациенттерге қолданған кезде, қазіргі таңда қолда бар деректер шектеулі болғандықтан, сақтық танытқан жөн. Бауыр ферменттері деңгейлері жоғарылауының потенциалды қаупін жоққа шығаруға болмайды.

Салмақ және метаболизидік параметрлер

Антиретровирустық ем аясында салмақтың және қандағы липидтер мен глюкоза деңгейлері артуы мүмкін. Мұндай өзгерулер аурудың бақылану деңгейімен және өмір сүру стилімен байланысты болуы мүмкін. Липидтерге қатысты емдік әсерімен өзара байланыстылығын айғақтайтын жекелеген жағдайлар бар, ал салмақтың артуына қатысты, осы әсерді қандай да болсын белгілі бір еммен байланыстыратын дәлелді айғақтамалар жоқ. Қандағы липидтер мен глюкоза деңгейлерін бақылау үшін АИТВ инфекциясын емдеудің белгілі бір ережелеріне сілтемелер жасалды. Липидтік алмасудың бұзылуларын емдеуді клиникалық іс тәжірибеге сәйкес жүргізген жөн.

Иммунитеттің қалпына келу синдромы

Ауыр иммунотапшылығы бар АИТВ жұқтырған пациенттерде біріктірілген антиретровирустық емнің басында симптомсыз немесе қалдық оппортунистік инфекцияларға қабыну реакциясы пайда болуы мүмкін, ол клиникалық жағдайдың нашарлауымен және бұрыннан бар симптомдардың күшеюімен көрініс беруі мүмкін. Әдетте мұндай реакциялар емдеуді бастағаннан кейін алғашқы апталарда немесе айларда байқалады. Мысалдар ретінде цитомегаловирустық ретинитті, жайылған және/немесе ошақтық микобактериялық инфекцияларды және *Pneumocystis jiroveci* әсерінен туындаған пневмонияны келтіруге болады. Қабынудың кез келген симптомдарының пайда болуы дереу тексерілуді және, қажет болғанда, емдеуді қажет етеді. Сондай-ақ иммунитет реактивациясы аясында аутоиммундық бұзылу (Грейвс ауруы сияқты) жағдайлары жөнінде мәлімделді; алайда пайда болғанға дейінгі уақыты құбылмалы және осы аурулардың белгілері антиретровирустық емді бастағаннан кейін бірнеше айдан соң пайда болуы мүмкін.

Остеонекроз

Этиологиясы көп факторлы (кортикостероидтарды қолдануды, алкогольді пайдалануды, ауыр иммуносупрессияны, дене салмағының өте жоғары индексін қоса) деп саналса да, остеонекроз жағдайлары, атап айтқанда, кең таралған АИТВ-инфекциясы бар және/немесе біріктірілген антиретровирустық емді ұзақ уақыт қолданған пациенттерде байқалды. Буындарда ауыру пайда болғанда, буындардың қимылсыздығында немесе қимыл-қозғалыс қиындағанда пациенттерге дәрігерге қаралуға кеңес берген жөн.

Дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Этравиринді типранавир/ритонавир біріктірілімімен бірге қолдану фармакологиялық өзара әрекеттесу себебінен ұсынылмайды (этравириннің AUC мәні 76%-ға төмендейді), бұл этравиринге вирусологиялық жауапты едәуір бұзуы мүмкін. Дәрілік өзара әрекеттесулер жөнінде қосымша ақпаратты «Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімінен алуға болады.

Лактоза жақпаушылығы және лактаза жеткіліксіздігі

Әрбір таблетканың құрамында 160 мг лактоза бар. Интеленс® препараты туа біткен галактоза жақпаушылығы, Лапп лактаза тапшылығы немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар пациенттерге тағайындалмауы тиіс.

Жүктілік және лактация кезеңі

Жүктілік кезінде этравириннің экспозициясы жоғары болатындығын ескеріп, қатар қолданылатын препараттармен емдеуді қажет ететін немесе этравириннің экспозициясын қосымша арттыруы мүмкін қатар жүретін аурулары бар жүкті әйелдерде сақтық шараларын іске асыруға кірісу қажет.

Әдеттегідей, жүкті әйелдерде АИТВ-инфекцияларын емдеу үшін және, сәйкесінше, АИТВ-инфекцияның жаңа туған нәрестеге тікелей жұғу қаупін төмендету және шарана үшін қауіпсіздігіне баға беру үшін антиретровирустық препараттарды пайдалану жөнінде шешім қабылдаған кезде жүкті әйелдерге қолдануға жүргізілген зерттеулерден алынған деректерді және клиникалық қолдану тәжірибесін ескеру қажет.

Интеленс® препаратының жүкті әйелдердің плацентасы арқылы өтетін-өтпейтіндігі белгісіз. Зерттеулер жүктілік барысына, эмбриональді/фетальді дамуына, босануға немесе босанудан кейінгі дамуға Зерттеулер жүктілік барысына, эмбриональді/фетальді дамуына, босануға немесе босанудан кейінгі дамуына тікелей немесе жанама зиянды салдарларды көрсеткен жоқ.

Зерттеулерден алынған деректерге негіздесек, туа біткен бұзылулар қаупінің болуы адамдарда екіталай. Клиникалық деректер қауіпсіздігіне қатысты қауіптенуді туындатпайды, бірақ ол өте шектеулі болып табылады. Жүктілік кезінде препаратты қолдану жөнінде деректер шектеулі болғандықтан, жүктілік кезінде препаратты қолдану ұсынылмайды.

Этравириннің ана сүтімен бірге бөлініп шығатын-шықпайтындығы белгісіз. АИТВ жұқтырған әйелдер ешқандай жағдайда да, АИТВ-инфекцияның емшектегі нәрестеге жұғуына жол бермеу үшін, емшек емізуді қоя тұруы тиіс.

Көлік құралын немесе потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне дәрілік заттың ықпал ету ерекшеліктері

Интеленс® препараты көлік құралын немесе потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне ықпалын тигізбейді немесе аздаған ықпалын тигізеді. Интеленс® препаратымен емдеген кезде ұйқышылдық және бас айналу сияқты жағымсыз реакциялар плацебомен салыстырмалы жиілікте байқалды. Интеленс® препараты көлік құралын немесе потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне ықпалын тигізбесе де, препаратқа жағымсыз реакциялардың бейініне назар аударған жөн.

Артық дозалануы
Симптомдары: артық дозалануы жөнінде деректер жеткіліксіз. Интеленс® препаратының өте жиі кездесетін жағымсыз реакциялары ретінде білінген симптомдар, мысалы, бөртпе, диарея, жүректің айнуы және бас ауыру байқалуы мүмкін.
Емі: көрсетілімдері бар болған кезде сіңбеген белсенді субстанцияны шығаруға құсуды индукциялау арқылы қол жеткізіледі. Сондай-ақ сіңбеген белсенді субстанцияның шығару үшін белсендірілген көмірді қолдануға болады. Негізгі физиологиялық көрсеткіштерге мониторингті қоса, симптоматикалық ем және пациенттің жағдайын бақылау жүргізіледі. Этравириннің спецификалық антидоты жоқ. Диализдің тиімділігі аз.

Шығарылу түрі және қаптамасы
Балалардың ашып тастауынан қорғайтын полипропилен қақпақпен, алюминий үлбірмен жабылған жоғары тығыздықтағы полипропиленнен жасалған ақ құтыларда 120 таблеткадан; құты ішінде 120 таблеткаға 2 г-ден 3 қалташық есебінен кептіргіш (силикагель) салынған қалташық бар.
Бір құты медициналық қолдану жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары
30°С-ден аспайтын температурада сақтау керек.
Түпнұсқалық қаптамасында сақтау керек.
Ылғалдан қорғау үшін құтыны жақсы тығындап сақтау керек
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі
2 жыл
Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары
Рецепт арқылы

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

Тіркеу куәлігінің иесі

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ, Мәскеу, Ресей

Тұтынушылардан дәрілік заттың сапасы жөніндегі шағымдарды (ұсыныстарды) Қазақстан Республикасы аумағында қабылдайтын және тіркеуден кейін дәрілік заттың қауіпсіздігін бақылауға жауапты ұйымның мекенжайы

Қазақстан Республикасындағы «Джонсон & Джонсон» ЖШҚ филиалы
050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, павильон № 23 «А»
Тел.: +7 (727) 356 88 11
e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com