

## เอกสารกำกับยาสำหรับแพทย์ฉบับภาษาไทย

### ชื่อผลิตภัณฑ์

อินเทลลีนซ์® (etravirine)

อินเทลลีนซ์® ขนาด 200 มิลลิกรัม ชนิดเม็ด

### รูปแบบและความแรงของยา

ยาเม็ดขนาด 200 มิลลิกรัม

ยาเม็ดแต่ละเม็ดประกอบด้วย etravirine 200 มิลลิกรัม

สำหรับสารปรุงแต่งยา ดูหัวข้อ *ข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชภัณฑ์ - รายการสารปรุงแต่งยา*

ยาเม็ดขนาด 200 มิลลิกรัม

ยาเม็ดรูปรียาว นูนทั้งสองด้าน สีขาวถึงสีขาวออกเหลือง ด้านหนึ่งมีตัวอักษรพิมพ์จมว่า "T200"

### ข้อมูลทางคลินิก

#### ข้อบ่งใช้

อินเทลลีนซ์ใช้ร่วมกับยาด้านรีโทรไวรัสชนิดอื่นๆ มีข้อบ่งใช้ในการรักษาการติดเชื้อไวรัส human immunodeficiency ชนิดที่ 1 (HIV-1) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาด้านรีโทรไวรัสมาก่อน รวมทั้งผู้ป่วยที่ติดต่อยากลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) ข้อบ่งใช้ในการรักษาี้มาจากการวิเคราะห์ผลที่สัปดาห์ที่ 48 ของการศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่ม ปกปิด สองทาง ควบคุมเปรียบเทียบยาหลอก จำนวน 2 การศึกษา ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาและติดต่อยากลุ่ม NNRTI (ซึ่งพบได้จากการตรวจคัดกรอง และ/หรือ ระบุไว้ในรายงาน) และติดต่อยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส (protease inhibitor, PI) เมื่อให้ยาอินเทลลีนซ์ร่วมกับยาสูตรพื้นฐาน (background regimen, BR) พบว่ามีสัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบปริมาณไวรัสในเลือด (HIV-1 RNA < 50 copies ต่อมิลลิลิตร) และการเพิ่มขึ้นของจำนวน CD4 cell count จากค่าเริ่มต้นเหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาสูตรพื้นฐาน (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา – คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์*)

ประวัติการรักษาและการทดสอบการดื้อยา (หากมี) จะช่วยเป็นแนวทางในการใช้อินเทลลีนซ์ได้ในผู้ป่วยที่ประสบภาวะล้มเหลวทางไวรัสเมื่อรักษาด้วยสูตรยาที่ประกอบด้วยยากลุ่ม NNRTI และยากลุ่ม nucleoside หรือ nucleotide reverse transcriptase inhibitor (N(t)RTI) ไม่แนะนำให้ใช้อินเทลลีนซ์ร่วมกับยากลุ่ม N(t)RTIs เพียงกลุ่มเดียวเท่านั้น

#### ขนาดยาและการบริหารยา

อินเทลลีนซ์ต้องให้ร่วมกับยาด้านรีโทรไวรัสชนิดอื่นเสมอ

#### ผู้ใหญ่

ขนาดยาอินเทลลีนซ์ที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่ คือ 200 มิลลิกรัม (ยาเม็ดขนาด 200 มิลลิกรัม จำนวน 1 เม็ด) โดยรับประทานวันละ 2 ครั้ง หลังอาหาร (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา – คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์*)

## ประชากรกลุ่มพิเศษ

### เด็ก (อายุต่ำกว่า 12 ปี) และวัยรุ่น (อายุ 12-17 ปี)

ไม่แนะนำให้ใช้อินเทเลลิซในเด็กและวัยรุ่น ความปลอดภัยและประสิทธิผลของอินเทเลลิซในประชากรกลุ่มนี้ยังอยู่ในระหว่างการศึกษารวิจัย (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา – คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์*)

#### **ผู้สูงอายุ**

ข้อมูลในประชากรกลุ่มนี้ยังมีอยู่จำกัด (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – ค่าเดือนและข้อควรระวัง* และหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา – คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์*)

#### **สตรีมีครรภ์**

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในระหว่างตั้งครรภ์หรือหลังคลอด เนื่องจากระดับยา etravirine ในร่างกายจะเพิ่มสูงขึ้นในระหว่างตั้งครรภ์ ควรระมัดระวังการใช้ยา ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาอื่นร่วมด้วยหรือมีโรคร่วม ที่อาจส่งผลทำให้ระดับ etravirine ในร่างกายเพิ่มสูงขึ้น

#### **ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง**

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – ค่าเดือนและข้อควรระวัง* และหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา – คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์*)

#### **ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง**

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องระดับเล็กน้อยหรือปานกลาง (Child-Pugh score A หรือ B) ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของอินเทเลลิซในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องระดับรุนแรง (Child-Pugh score C) (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – ค่าเดือนและข้อควรระวัง* และหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา – คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์*)

#### **หากลิ้มรับประทานยา**

ถ้าผู้ป่วยลิ้มรับประทานยาอินเทเลลิซภายใน 6 ชม. ของเวลาที่เคยรับประทานตามปกติ ผู้ป่วยควรรับประทานอินเทเลลิซหลังมื้ออาหารโดยเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้และรับประทานยาเมื่อต่อไปตามเวลาปกติ ถ้าผู้ป่วยลิ้มรับประทานยานานกว่า 6 ชั่วโมงของเวลาที่เคยรับประทานตามปกติ ผู้ป่วยไม่ต้องรับประทานยาเมื่อที่ขาดไปและให้รับประทานยาในเมื่อต่อไปตามเวลาปกติ

#### **การบริหารยา**

แนะนำให้ผู้ป่วยกลืนเม็ดยาอินเทเลลิซทั้งเม็ดพร้อมของเหลว เช่น น้ำ

ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนเม็ดยาอินเทเลลิซทั้งเม็ดได้อาจให้ยากระจายตัวในน้ำ ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้ปฏิบัติดังนี้:

- ใส่เม็ดยาในน้ำ 5 มิลลิลิตร (1 ช้อนชา) หรืออย่างน้อยให้มีปริมาตรของเหลวเพียงพอที่จะคลุกยา
- คนให้เข้ากันจนกระทั่งน้ำมีลักษณะคล้ายนํ้านม
- เพิ่มปริมาณน้ำ หรือน้ำส้มหรือนมที่เป็นทางเลือกอื่น ได้ตามความต้องการ (ผู้ป่วยไม่ควรใส่มัธยาในน้ำส้มหรือนมโดยปราศจากการเติมน้ำในครั้งแรกก่อน)
- ดื่มโดยทันที

- ให้กั้วแก้วด้วยน้ำ น้ำส้ม หรือนม จำนวนหลายครั้ง และกลืนจนหมดในแต่ละครั้งที่กั้ว เพื่อให้มั่นใจว่าผู้ป่วยได้รับประทานยาทั้งหมด

ควรหลีกเลี่ยงการรับประทานยาร่วมกับเครื่องดื่มร้อน (อุณหภูมิสูงกว่า 40 องศาเซลเซียส) หรือมีส่วนผสมของคาร์บอนเนต (เช่น น้ำอัดลม เป็นต้น)

#### **ข้อห้ามใช้**

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินต่อยา etravirine หรือสารปรุงแต่งยาอื่นๆ

#### **คำเตือนและข้อควรระวัง**

##### **การแพร่เชื้อเอชไอวี**

ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำว่าการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสในปัจจุบันไม่ได้ทำให้หายขาดจากการติดเชื้อเอชไอวี การป้องกันการติดต่อของเชื้อเอชไอวีที่เหมาะสมควรทำอย่างต่อเนื่อง

##### **ปฏิกิริยารุนแรงทางผิวหนังและปฏิกิริยาภูมิไวเกิน**

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยารุนแรงทางผิวหนัง ที่เป็นอันตรายต่อชีวิต และทำให้เสียชีวิตได้ จากการใช้อินเทลเลนซ์ กลุ่มอาการ Stevens-Johnson Syndrome และ toxic epidermal necrolysis มีรายงานว่าพบน้อย (น้อยกว่า 0.1%) ยังพบรายงานการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินรวมถึงอาการผื่นแพ้รุนแรง ร่วมกับมีไข้ และ eosinophil สูง (DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ซึ่งมีลักษณะ ได้แก่ มีผื่นผิวหนัง พบ constitutional findings และอวัยวะทำงานผิดปกติ (organ dysfunction) รวมถึงภาวะตับวาย แต่พบได้ไม่บ่อย (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – อาการไม่พึงประสงค์*)

ให้หยุดใช้ยาอินเทลเลนซ์ทันทีหากมีอาการหรืออาการแสดงของปฏิกิริยารุนแรงทางผิวหนังหรือปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (ซึ่งมีอาการ ได้แก่ ผื่นผิวหนังรุนแรงหรือผื่นผิวหนังร่วมกับมีไข้ อาการไม่สบายทั่วไป ล้า ปวดกล้ามเนื้อหรือข้อต่อ ตุ่มพอง มีรอยโรคในช่องปาก เยื่อตาอักเสบ ตับอักเสบ จำนวนเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลเพิ่มขึ้น (eosinophilia) แต่ไม่ได้จำกัดเฉพาะอาการเหล่านี้เท่านั้น) ควรเฝ้าติดตามอาการทางคลินิก รวมถึงเอนไซม์ transaminases ของตับและควรเริ่มการรักษาอย่างเหมาะสม การเลื่อนระยะเวลาในการหยุดการรักษาด้วยยาอินเทลเลนซ์หลังจากเกิดผื่นผิวหนังรุนแรง อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาที่เป็นอันตรายต่อชีวิตได้

##### **ผื่นผิวหนัง (rash)**

มีรายงานของการเกิดผื่นผิวหนังจากอินเทลเลนซ์ ในรูปแบบที่พบบ่อย ผื่นผิวหนังชนิดไม่รุนแรงถึงปานกลาง จะเกิดขึ้นในสัปดาห์ที่ 2 ของการรักษาและในรูปแบบที่พบไม่บ่อยนัก หลังจากสัปดาห์ที่ 4 โดยส่วนมากผื่นผิวหนังจะหายได้เองและส่วนใหญ่จะหายภายในเวลา 1 ถึง 2 สัปดาห์ในการรักษาแบบต่อเนื่อง มีอุบัติการณ์เกิดผื่นผิวหนังในผู้ป่วยที่สูงกว่า (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – อาการไม่พึงประสงค์*)

##### **ผู้สูงอายุ**

ประสบการณ์การใช้ในผู้ป่วยสูงอายุมีอย่างจำกัด: ในการศึกษาระยะที่ 3 โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับยาอินเทลเลนซ์จำนวน 6 ราย อายุ 65 ปีหรือมากกว่า และ จำนวน 53 ราย อายุระหว่าง 56-64 ปี พบว่าชนิดและอุบัติการณ์ของการเกิดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 55 ปีใกล้เคียงกับในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – อาการไม่พึงประสงค์* และ *คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา – คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์*)

## ผู้ป่วยที่มีภาวะอื่นๆ ร่วมด้วย

### โรคตับ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องระดับเล็กน้อยหรือปานกลาง (Child-Pugh score A หรือ B) ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของอินเทลเลนซ์ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องระดับรุนแรง (Child-Pugh score C) (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – ขนาดยาและการบริหารยา* และหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา – คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์*)

### โรคไต

เนื่องจากการกำจัดยา etravirine ทางไตน้อยมาก (< 1.2%) จึงไม่คาดว่ากำจัดยาออกจากร่างกายโดยรวมจะลดลงในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง ไม่มีข้อควรระวังพิเศษหรือไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง ยา etravirine จับกับโปรตีนในพลาสมาสูงจึงไม่น่าจะถูกกำจัดออกจากร่างกายได้โดยการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียมหรือการล้างไตทางช่องท้อง (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – ขนาดยาและการบริหารยา* และหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา – คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์*)

### การสะสมไขมันผิดปกติ (Fat redistribution)

การรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสหลายชนิดร่วมกัน (combination antiretroviral therapy, CART) มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะการสะสมไขมันผิดปกติแห่ง (lipodystrophy) ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ยังไม่ทราบผลในระยะยาวของภาวะนี้ ความรู้เกี่ยวกับกลไกการเกิดภาวะนี้ยังไม่สมบูรณ์ มีสมมติฐานถึงความเกี่ยวข้องระหว่างการสะสมไขมันมากเกินไปในอวัยวะภายใน (visceral lipomatosis) กับยากลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส (PIs) และภาวะไขมันฝ่อตัว (lipoatrophy) กับยากลุ่ม NRTIs ความเสี่ยงที่สูงขึ้นในการเกิดภาวะการสะสมไขมันผิดปกติแห่งสูงขึ้นสัมพันธ์กับปัจจัยเฉพาะบุคคล เช่น อายุที่มากขึ้น และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยา เช่น การได้รับยาต้านรีโทรไวรัสเป็นระยะเวลาานาน และการรบกวนกระบวนการเมแทบอลิซึม การตรวจวินิจฉัยทางคลินิกควรรวมถึงการประเมินอาการทางกายภาพของการสะสมไขมันผิดปกติ (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – อาการไม่พึงประสงค์*)

### กลุ่มอาการอักเสบจากภาวะฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (Immune reconstitution syndrome)

ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรง ขณะที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสหลายชนิดร่วมกัน (CART) พบว่าปฏิกิริยาการอักเสบจากเชื้อฉวยโอกาสที่ไม่แสดงอาการหรือที่ยังเหลืออยู่ในร่างกายและเกิดภาวะที่รุนแรงทางคลินิกหรือมีอาการที่รุนแรงขึ้นได้ โดยทั่วไปอาการอักเสบดังกล่าวมักพบได้ในช่วงสัปดาห์หรือเดือนแรกๆ ของการเริ่มการรักษาแบบ CART ตัวอย่างที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การติดเชื้อ cytomegalovirus ที่จอตา (retina) การติดเชื้อ mycobacteria ทั่วไป และ/หรือ เฉพาะที่ และโรคปอดอักเสบจากเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* ควรประเมินถึงอาการอักเสบอื่นๆ และเริ่มให้การรักษาตามความจำเป็น มีรายงานความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น Graves' disease และโรคตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (autoimmune hepatitis) มีรายงานว่าเกิดขึ้นเมื่อมีภาวะฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตาม ยังมีความแตกต่างของเวลาที่เกิดอาการ และสามารถเกิดขึ้นได้ในระยะเวลาหลายเดือนหลังจากเริ่มการรักษา (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – อาการไม่พึงประสงค์*)

### ปฏิกิริยาต่อกันกับยาตัวอื่น

สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับปฏิกิริยาต่อกันกับยาตัวอื่น ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก - ปฏิกิริยาระหว่างยา*  
**ปฏิกิริยาระหว่างยา**

#### ยาที่ส่งผลต่อระดับของ etravirine ในร่างกาย

Etravirine ถูกเปลี่ยนแปลงโดย cytochrome P450 (CYP) 3A, CYP2C9 และ CYP2C19 ตามด้วย glucuronidation ของ เมแทบอลิไทต์ โดย uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UDPGT) ยาที่เหนี่ยวนำ CYP3A, CYP2C9 หรือ CYP2C19 อาจเพิ่มการกำจัดยา etravirine ทำให้ความเข้มข้นของ etravirine ในพลาสมาลดลง การให้ยาอินเทลเลนซ์ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A, CYP2C9 หรือ CYP2C19 อาจลดการกำจัดยา etravirine และอาจทำให้ความเข้มข้นของ etravirine ในพลาสมาเพิ่มขึ้น

#### ยาที่ได้รับผลกระทบจากการใช้ยา etravirine

Etravirine เป็นตัวเหนี่ยวนำอย่างอ่อนของ CYP3A การให้ยาอินเทลเลนซ์ร่วมกับยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP3A อาจทำให้ความเข้มข้นของยานั้นในพลาสมาลดลง ซึ่งสามารถทำให้ผลการรักษาของยาลดลงหรือสั้นลง etravirine เป็นตัวยับยั้งอย่างอ่อนต่อ CYP2C9 และ CYP2C19 และนอกจากนี้ยังเป็นตัวยับยั้งอย่างอ่อนของ P-glycoprotein ด้วยแต่ไม่ใช่สารตั้งต้น (substrate) การให้ร่วมกับยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP2C9 และ CYP2C19 หรือนำส่งด้วย P-glycoprotein อาจทำให้ความเข้มข้นของยานั้นในพลาสมาเพิ่มขึ้น ซึ่งสามารถทำให้ผลการรักษาหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดมากขึ้นหรือระยะเวลาขึ้นได้  
ปฏิกิริยาระหว่างยาที่ทราบมาก่อนและตามทฤษฎีกับยาด้านรีโทรไวรัสและยาที่ไม่ใช่ยาด้านรีโทรไวรัสบางชนิดได้แสดงไว้ในตารางด้านล่างนี้ ตารางไม่ได้ระบุข้อมูลทั้งหมด

#### **ตารางปฏิกิริยาระหว่างยา\***

ปฏิกิริยาระหว่าง etravirine และยาที่ใช้ร่วมได้มีการแสดงไว้ในตารางด้านล่าง (เพิ่ม แสดงเป็น “↑”, ลด แสดงเป็น “↓”, ไม่เปลี่ยนแปลง แสดงเป็น “↔”, ไม่ได้ศึกษา แสดงเป็น “ND”, วันละครั้ง แสดงเป็น “q.d.”, วันละ 1 ครั้งในตอนเช้า แสดงเป็น “q.a.m.” และวันละ 2 ครั้ง แสดงเป็น “b.i.d.” ตารางไม่ได้ระบุข้อมูลทั้งหมด

#### ปฏิกิริยาระหว่างยา – etravirine เมื่อให้ร่วมกับยาด้านรีโทรไวรัส

ยาที่ใช้ร่วม	ขนาดของยาที่ใช้รวม (มิลลิกรัม)	ยาที่ประเมิน	AUC	C <sub>min</sub>
<b>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)</b>				
NNRTIs (เช่น efavirenz, nevirapine, delavirdine, rilpivirine)	ไม่แนะนำให้ใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ NNRTIs ตัวอื่น ๆ			
<b>Nucleoside or Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs/N[t]RTIs)</b>				
didanosine	400 mg q.d.	didanosine	↔	ND

**ปฏิกิริยาระหว่างยา – etravirine เมื่อให้ร่วมกับยาด้านรีโทรไวรัส**

ยาที่ใช้ร่วม	ขนาดของยาที่ใช้ รวม (มิลลิกรัม)	ยาที่ ประเมิน	AUC	C <sub>min</sub>
		etravirine	↔	↔
	การใช้อินเทลลีนซ์ร่วมกับ didanosine สามารถใช้ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา ควรรับประทาน didanosine ก่อนอาหารประมาณ 1 ชั่วโมง หรือหลังจากให้อินเทลลีนซ์ (ซึ่งควรรับประทานหลังอาหาร) ประมาณ 2 ชั่วโมง เนื่องจาก didanosine ต้องรับประทานเมื่อท้องว่าง			
tenofovir disoproxil fumarate	300 mg q.d.	tenofovir	↔	↑ 19%
		etravirine	↓ 19%	↓ 18%
	การใช้อินเทลลีนซ์ร่วมกับ tenofovir disoproxil fumarate สามารถใช้ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา			
NRTIs ตัวอื่นๆ	เมื่อดูจากวิธีการกำจัดยาทางไตสำหรับยา NRTIs ตัวอื่นๆ (เช่น abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine and zidovudine) ไม่คาดว่าจะพบปฏิกิริยาระหว่างยากลุ่มนี้กับอินเทลลีนซ์			
<b>HIV Protease Inhibitors (PIs) - Unboosted (คือ ไม่ได้มีการใช้ร่วมกับ ritonavir หรือ cobicistat ขนาดต่ำ)</b>				
atazanavir, unboosted	400 mg q.d.	atazanavir	↓ 17%	↓ 47%
		etravirine	↑ 50%	↑ 58%
	ไม่แนะนำให้ใช้ unboosted atazanavir ร่วมกับ อินเทลลีนซ์			
ritonavir	การใช้ยาร่วมอินเทลลีนซ์ กับ ritonavir ขนาดเต็ม (600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) อาจทำให้เกิดการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของความเข้มข้นของ etravirine ในพลาสมา ทั้งนี้ อาจทำให้ไม่ได้รับผลการรักษาจากอินเทลลีนซ์ ดังนั้น จึงไม่แนะนำให้ใช้ ritonavir ขนาดเต็ม (600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) ร่วมกับอินเทลลีนซ์			
nelfinavir	การใช้อินเทลลีนซ์ร่วมกับ nelfinavir อาจเพิ่มความเข้มข้นของ nelfinavir ในพลาสมา			
fosamprenavir, unboosted	การใช้อินเทลลีนซ์ร่วมกับ unboosted fosamprenavir อาจเพิ่มความเข้มข้นของ amprenavir ในพลาสมา			
unboosted PIs ตัวอื่นๆ	ไม่แนะนำให้ใช้อินเทลลีนซ์ร่วมกับ unboosted PIs ตัวอื่นๆ (ได้แก่ indinavir และ saquinavir)			
<b>HIV PIs - Boosted (ใช้ร่วมกับ ritonavir ขนาดต่ำ)</b>				
tipranavir/ritonavir	500/200 mg b.i.d.	tipranavir	↑ 18%	↑ 24%
		etravirine	↓ 76%	↓ 82%
	ไม่แนะนำให้ใช้ tipranavir/ritonavir ร่วมกับอินเทลลีนซ์			
fosamprenavir/ritonavir	700/100 mg b.i.d.	amprenavir	↑ 69%	↑ 77%
		etravirine	↔	↔

**ปฏิกริยาระหว่างยา – etravirine เมื่อให้ร่วมกับยาด้านรีโทรไวรัส**

ยาที่ใช้ร่วม	ขนาดของยาที่ใช้ รวม (มิลลิกรัม)	ยาที่ ประเมิน	AUC	C <sub>min</sub>
อาจจะต้องปรับขนาดยา amprenavir และ fosamprenavir/ritonavir เมื่อใช้ร่วมกับอินเทลเลนซ์				
atazanavir/ritonavir	300/100 mg q.d.	atazanavir etravirine	↓ 14% ↑ 30%	↓ 38% ↑ 26%
การใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ atazanavir/ritonavir สามารถใช้ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา				
darunavir/ritonavir	600/100 mg b.i.d.	darunavir etravirine	↔ ↓ 37%	↔ ↓ 49%
การใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ darunavir/ritonavir สามารถใช้ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา				
lopinavir/ritonavir (soft-gel capsule)	400/100 mg b.i.d.	lopinavir etravirine	↓ 20% ↑ 17%	↓ 8% ↑ 23%
การใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ lopinavir/ritonavir (soft-gel capsule) สามารถใช้ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา				
lopinavir/ritonavir (melt extrusion tablet)	400/100 mg b.i.d.	lopinavir etravirine	↔ ↓ 35%	↓ 20% ↓ 45%
การใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ lopinavir/ritonavir (melt extrusion tablet) สามารถใช้ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา				
saquinavir/ritonavir (soft-gel capsule)	1000/100 mg b.i.d.	saquinavir etravirine	↔ ↓ 33%	↓ 20% ↓ 29%
การใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ saquinavir/ritonavir สามารถใช้ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา				
<b>HIV PIs - Boosted (ใช้ร่วมกับ cobicistat)</b>				
atazanavir/cobicistat, darunavir/cobicistat	การใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ atazanavir/cobicistat หรือ darunavir/cobicistat อาจลดความเข้มข้นของ PI และ/หรือ cobicistat ในพลาสมา ซึ่งอาจส่งผลให้สูญเสียประสิทธิผลในการรักษาและเกิดการดื้อยาได้ ไม่แนะนำให้ใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ atazanavir/cobicistat หรือ darunavir/cobicistat			
<b>Dual Boosted HIV PI</b>				
lopinavir/saquinavir /ritonavir	400/800 mg - 1000/100 mg b.i.d.	lopinavir saquinavir etravirine	↓ 18% ↓ 13% ↔	↓ 24% ↓ 13% ↔
การใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ lopinavir/saquinavir/ritonavir สามารถใช้ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา				

**ปฏิกริยาระหว่างยา – etravirine เมื่อให้ร่วมกับยาด้านรีโทรไวรัส**

ยาที่ใช้ร่วม	ขนาดของยาที่ใช้ รวม (มิลลิกรัม)	ยาที่ ประเมิน	AUC	C <sub>min</sub>
<b>CCR5 Antagonist</b>				
maraviroc	300 mg b.i.d..	maraviroc etravirine	↓ 53% ↔	↓ 39% ↔
การใช้ยาอินเทลเลนซ์ร่วมกับ maraviroc อาจทำให้เกิดการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของความเข้มข้นของ maraviroc ในพลาสมา เมื่อใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ maraviroc โดยไม่มีการใช้ตัวยับยั้งอย่างแรงต่อ CYP3A (เช่น boosted PI) ร่วมด้วยขนาดยาที่แนะนำของ maraviroc คือ 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ไม่ต้องปรับขนาดยาอินเทลเลนซ์				
maraviroc/darunavir /ritonavir	150/600/100 mg b.i.d.	maraviroc etravirine	↑ 3.1 เท่า* ↔	↑ 5.3 เท่า* ↔
การใช้ยาร่วมอินเทลเลนซ์กับ maraviroc โดยมีการใช้ตัวยับยั้งอย่างแรงต่อ CYP3A (เช่น boosted PI) ร่วมด้วยให้อ้างอิงข้อมูลจากเอกสารกำกับยาของ maraviroc สำหรับขนาดยาที่แนะนำ โดยให้ถือว่าอินเทลเลนซ์เป็นตัวเหนี่ยวนำต่อ CYP3A (เช่น efavirenz) ไม่ต้องปรับขนาดยาอินเทลเลนซ์				
* เปรียบเทียบกับ maraviroc 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง				
<b>Fusion Inhibitors</b>				
enfuvirtide	90 mg b.i.d.	enfuvirtide etravirine*	ND ↔	ND ↔
คาดว่าจะไม่เกิดปฏิกริยาระหว่างยาสำหรับ อินเทลเลนซ์ หรือ enfuvirtide เมื่อมีการใช้ยาร่วมกัน				
* มาจากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของประชากร				
<b>Integrase Strand Transfer Inhibitors</b>				
dolutegravir	50 mg q.d.	dolutegravir etravirine	↓ 71% ↔	↓ 88% ↔
Dolutegravir /darunavir /ritonavir	50 mg q.d. + 600/100 mg dolutegravir b.i.d.	etravirine	↓ 25% ↔	↓ 37% ↔
Dolutegravir /darunavir /ritonavir	50 mg q.d. + 400/100 mg dolutegravir b.i.d.	etravirine	↔	↑ 28% ↔



**ปฏิกริยาระหว่างยา – etravirine เมื่อให้ร่วมกับยาด้านรีโทรไวรัส**

ยาที่ใช้ร่วม	ขนาดของยาที่ใช้ร่วม (มิลลิกรัม)	ยาที่ประเมิน	AUC	C <sub>min</sub>
<p>Etravirine มีผลลดความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir อย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาแบบ cross-study เปรียบเทียบกับข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ในอดีต สำหรับ etravirine ไม่พบว่า dolutegravir มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ etravirine</p> <p>ผลของ etravirine ต่อความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir จะลดลงเมื่อมีการบริหารยาร่วมกับ darunavir/ritonavir หรือ lopinavir/ritonavir และคาดว่าจะลดลงเมื่อมีการใช้ร่วมกับ atazanavir/ritonavir ด้วย จะใช้ Dolutegravir ร่วมกับ อินเทลเลนซ์เมื่อได้รับการบริหารยาร่วมกับ atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir หรือ lopinavir/ritonavir เท่านั้น</p>				
elvitegravir/ritonavir	150/100 mg q.d.	elvitegravir	↔	ND
		ritonavir	↔	ND
		etravirine	↔	ND
<p>การใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ elvitegravir/ritonavir สามารถใช้ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา</p>				
raltegravir	400 mg b.i.d.	raltegravir	↓ 10%	↓ 34%
		etravirine	↔	↔
<p>การใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ raltegravir สามารถใช้ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา</p>				

**ปฏิกริยาระหว่างยา – etravirine เมื่อให้ร่วมกับยาที่ไม่ใช่ยาด้านรีโทรไวรัส**

ยาที่ใช้ร่วม	ขนาดของยาที่ใช้ร่วม	ยาที่ประเมิน	AUC	C <sub>min</sub>
<b>ยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ (Antiarrhythmics)</b>				
digoxin	0.5 mg ครั้งเดียว	digoxin	↑ 18%	ND
		etravirine	↔	↔
<p>การใช้ยาร่วมกันของอินเทลเลนซ์กับ digoxin ไม่ต้องปรับขนาดยา แนะนำว่าควรติดตามระดับของ digoxin เมื่อใช้ digoxin ร่วมกับอินเทลเลนซ์</p>				

**ปฏิกริยาระหว่างยา – etravirine เมื่อให้ร่วมกับยาที่ไม่ใช่ยาด้านรีโทรไวรัส**

ยาที่ใช้ร่วม	ขนาดของยาที่ใช้ร่วม	ยาที่ประเมิน	AUC	C <sub>min</sub>
amiodarone bepidil disopyramide flecainide lidocaine (systemic) mexiletine propafenone quinidine	ความเข้มข้นของยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดปกติดังกล่าวอาจลดลง เมื่อใช้ร่วมกับอินเทลเลนซ์ ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังและควรตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยาที่ใช้รักษาพร้อมนี้ด้วย			
<b>ยาด้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant)</b>				
warfarin	ความเข้มข้นของ warfarin อาจได้รับผลกระทบจากการใช้ร่วมกับอินเทลเลนซ์ มีคำแนะนำให้ติดตามค่า International normalized ratio (INR) เมื่อใช้ warfarin ร่วมกับอินเทลเลนซ์			
<b>ยาด้านอาการชัก (Anticonvulsants)</b>				
carbamazepine phenobarbital phenytoin	carbamazepine, phenobarbital และ phenytoin เป็นตัวเหนี่ยวนาเอนไซม์ CYP450 ไม่ควรใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ carbamazepine, phenobarbital หรือ phenytoin เพราะอาจทำให้ความเข้มข้นของ etravirine ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ อาจส่งผลให้สูญเสียฤทธิ์การรักษาของอินเทลเลนซ์			
<b>ยาด้านเชื้อรา (Antifungals)</b>				
fluconazole	200 mg q.a.m.	fluconazole etravirine	↔ ↑ 86%	↔ ↑ 109%
อุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยา fluconazole ร่วมกับอินเทลเลนซ์ใกล้เคียงกับในผู้ป่วยที่ได้รับ fluconazole ร่วมกับยาหลอกในการศึกษาระยะที่ 3 การใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ fluconazole สามารถใช้ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา				
voriconazole	200 mg b.i.d.	voriconazole etravirine	↑ 14% ↑ 36%	↑ 23% ↑ 52%
การใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ voriconazole สามารถใช้ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา				
itraconazole ketoconazole posaconazole	posaconazole เป็นยาที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A อย่างแรง อาจทำให้ระดับความเข้มข้นของ etravirine ในพลาสมาเพิ่มขึ้น			

**ปฏิกิริยาระหว่างยา – etravirine เมื่อให้ร่วมกับยาที่ไม่ใช่ยาด้านรีโทรไวรัส**

ยาที่ใช้ร่วม	ขนาดของยาที่ใช้ร่วม	ยาที่ประเมิน	AUC	C <sub>min</sub>
itraconazole และ ketoconazole เป็นยาที่ยับยั้งและเป็นสารตั้งต้น (substrate) ของเอนไซม์ CYP3A การใช้ยา itraconazole หรือ ketoconazole แบบ systemic use ร่วมกับอินเทลลีนซ์อาจทำให้ระดับความเข้มข้นของ etravirine ในพลาสมาเพิ่มขึ้น ในขณะที่เดียวกันอินเทลลีนซ์อาจทำให้ระดับความเข้มข้นของ itraconazole หรือ ketoconazole ในพลาสมาลดลง การใช้อินเทลลีนซ์ร่วมกับยาด้านเชื้อราเหล่านี้สามารถใช้ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา				
<b>ยาด้านการติดเชื้อ (Antiinfectives)</b>				
azithromycin	เนื่องจากวิธีการกำจัดยา azithromycin ออกจากร่างกายผ่านทางไต คาดว่าอินเทลลีนซ์ และ azithromycin ไม่เกิดปฏิกิริยาต่อกัน			
clarithromycin	500 mg b.i.d.	clarithromycin	↓ 39%	↓ 53%
		14-hydroxy-clarithromycin	↑ 21%	↔
		clarithromycin	↑ 42%	↑ 46%
		etravirin		
ระดับยา clarithromycin ลดลงเมื่อให้ร่วมกับ etravirine อย่างไรก็ตามระดับของ 14-hydroxy-clarithromycin ซึ่งเป็น active metabolite ของ clarithromycin เพิ่มขึ้น เนื่องจาก 14-hydroxy-clarithromycin มีความสามารถในการต่อต้านเชื้อ <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) ลดลง ซึ่งอาจทำให้ประสิทธิภาพโดยรวมในการต้านเชื้อชนิดนี้เปลี่ยนแปลงได้ ดังนั้น ควรพิจารณาการเลือกใช้ยาทางเลือกอื่นแทน clarithromycin เช่น azithromycin ในการรักษา MAC				
<b>ยาด้านมาลาเรีย (Antimalarial)</b>				
artemether/lumefantrine	80/480 mg, 6 ครั้ง ที่ ชั่วโมงที่ 0, 8, 24, 36, 48, และ 60	artemether	↓ 38%	↓ 18%
		dihydroartemisini	↓ 15%	↓ 17%
		n		
		lumefantrine	↓ 13%	↔
		etravirine	↔	↔
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาอินเทลลีนซ์ การใช้อินเทลลีนซ์ร่วมกับ artemether/lumefantrine ต้องใช้อย่างระมัดระวัง เนื่องจากยังไม่ทราบว่าการลดปริมาณ artemether ในร่างกายหรือ dihydroartemisini ซึ่ง				

**ปฏิกริยาระหว่างยา – etravirine เมื่อให้ร่วมกับยาที่ไม่ใช่ยาด้านรีโทรไวรัส**

ยาที่ใช้ร่วม	ขนาดของยาที่ใช้ร่วม	ยาที่ประเมิน	AUC	C <sub>min</sub>

เป็น active metabolite จะส่งผลให้ประสิทธิภาพการต้านมาลาเรียลดลงหรือไม่

**ยาด้านวัณโรค Antimycobacterials**

rifampicin/rifampin	rifampicin และ rifapentine	เป็นยาที่เหนี่ยวนาเอนไซม์ CYP450 อย่างแรง จึงไม่ควรใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ rifampicin หรือ rifapentine เนื่องจากอาจทำให้ระดับยา etravirine ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญซึ่งอาจทำให้อินเทลเลนซ์สูญเสียฤทธิ์ในการรักษา		
---------------------	----------------------------	---	--	--

rifabutin	300 mg q.d.	rifabutin	↓ 17%	↓ 24%
		25- <i>O</i>	↓ 17%	↓ 22%
		desacetyl-rifabutin		
		etravirine	↓ 37%	↓ 35%

หากไม่ได้ใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ boosted PI แล้ว อินเทลเลนซ์สามารถให้ร่วมกับ rifabutin ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา

หากใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ boosted darunavir, lopinavir หรือ saquinavir เมื่อให้ร่วมกับ rifabutin ควรใช้ด้วยความระมัดระวังเนื่องจากอาจทำให้ปริมาณของ etravirine ในร่างกายลดลงอย่างมีนัยสำคัญได้

เมื่อใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ rifabutin และ boosted PI ขนาดที่แนะนำสำหรับยา rifabutin จะกำหนดในเอกสารกำกับยาของ boosted PI ที่ใช้ในแผนการรักษา

**Benzodiazepine**

diazepam	การใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ diazepam อาจทำให้ระดับความเข้มข้นของยา diazepam ในพลาสมาเพิ่มขึ้นได้
----------	---

**Corticosteroid**

dexamethasone (systemic)	ยา dexamethasone ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย (systemic) เหนี่ยวนาเอนไซม์ CYP3A และสามารถลดระดับความเข้มข้นของยา etravirine ในพลาสมาซึ่งอาจทำให้อินเทลเลนซ์สูญเสียฤทธิ์ในการรักษา ควรระมัดระวังหรือพิจารณาการเลือกใช้ยาแทน dexamethasone ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกายเมื่อให้ร่วมกับอินเทลเลนซ์โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ dexamethasone ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย ในระยะยาว
--------------------------	--

**ยาคุมกำเนิดชนิด Estrogen-Based Contraceptive**

ethinylestradiol	0.035 mg q.d.	ethinylestradiol	↑ 22%	↔
norethindrone	1 mg q.d.	norethindrone	↔	↓ 22%
		etravirine	↔	↔

**ปฏิกิริยาระหว่างยา – etravirine เมื่อให้ร่วมกับยาที่ไม่ใช่ยาต้านรีโทรไวรัส**

ยาที่ใช้ร่วม	ขนาดของยาที่ใช้ร่วม	ยาที่ประเมิน	AUC	C <sub>min</sub>
อินเทลลีนซ์สามารถใช้ร่วมกับยาคุมกำเนิดชนิด estrogen- และ/หรือ progesterone-based ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา				
<b>Hepatitis C Virus (HCV) Direct-Acting Antivirals (DAAs)</b>				
daclatasvir		การใช้อินเทลลีนซ์ร่วมกับ daclatasvir อาจลดความเข้มข้นของ daclatasvir ให้เพิ่มขนาดยา daclatasvir เป็น 90 มิลลิกรัม วันละครั้ง		
elbasvir/grazoprevir		การใช้อินเทลลีนซ์ร่วมกับ elbasvir/grazoprevir อาจลดความเข้มข้นของ elbasvir/grazoprevir ส่งผลให้ลดประสิทธิภาพของ elbasvir/grazoprevir ไม่แนะนำให้ใช้อินเทลลีนซ์ร่วมกับ elbasvir/grazoprevir		
simeprevir		การใช้อินเทลลีนซ์ร่วมกับ simeprevir อาจลดความเข้มข้นของ simeprevir ไม่แนะนำให้ใช้อินเทลลีนซ์ร่วมกับ simeprevir		
boceprevir	800 mg t.i.d.	Boceprevir	↑ 10%	↓ 12%
		Etravirine	↓ 23%	↓ 29%
อินเทลลีนซ์สามารถใช้ร่วมกับ boceprevir ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา ควรระวังหากใช้อินเทลลีนซ์ร่วมกับ boceprevir และยาอื่นที่มีผลลดความเข้มข้นในพลาสมาของ etravirine แนะนำให้เฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิดสำหรับการตอบสนองทางไวรัสของ HIV และ HCV ดูรายละเอียดบนเอกสารกำกับยาสำหรับยาที่เกี่ยวข้อง				
ribavirin		เนื่องจากวิธีการกำจัดยา Ribavirin ออกจากร่างกายผ่านทางไต คาดว่าอินเทลลีนซ์และ Ribavirin ไม่เกิดปฏิกิริยาต่อกัน		
<b>ผลิตภัณฑ์จากสมุนไพร (Herbal Product)</b>				
St John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )		ไม่ควรใช้อินเทลลีนซ์ร่วมกับผลิตภัณฑ์ที่มี St John's wort เป็นส่วนประกอบ เนื่องจากการให้ร่วมกัน อาจทำให้ระดับยา etravirine ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญซึ่งอาจทำให้อินเทลลีนซ์สูญเสียฤทธิ์ในการรักษา		
<b>HMG Co-A Reductase Inhibitors</b>				
atorvastatin	40 mg q.d.	atorvastatin	↓ 37%	ND
		2-hydroxy-atorvastatin	↑ 27%	ND
		etravirine	↔	↔
การปรับขนาดยา atorvastatin อาจมีความจำเป็นเมื่อใช้ร่วมกับอินเทลลีนซ์เพื่อปรับการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วย				
fluvastatin				

### ปฏิกิริยาระหว่างยา – etravirine เมื่อให้ร่วมกับยาที่ไม่ใช่ยาต้านรีโทรไวรัส

ยาที่ใช้ร่วม	ขนาดของยาที่ใช้ร่วม	ยาที่ประเมิน	AUC	C <sub>min</sub>
lovastatin pitavastatin	lovastatin, rosuvastatin และ simvastatin	เป็นสารตั้งต้น (substrate) ของเอนไซม์ CYP3A การใช้ยาร่วมกับอินเทลเลนซ์ อาจทำให้ระดับความเข้มข้นของยา HMG Co-A reductase inhibitor ในพลาสมาลดลง		
rosuvastatin simvastatin	fluvastatin, rosuvastatin และ pitavastatin	ในสัดส่วนปริมาณที่น้อยกว่า ถูกเปลี่ยนแปลง (metabolite) โดยเอนไซม์ CYP2C9 การใช้ยาร่วมกับอินเทลเลนซ์อาจทำให้ระดับความเข้มข้นของยา HMG Co-A reductase inhibitor ในพลาสมาเพิ่มขึ้น การปรับขนาดยา HMG Co-A reductase inhibitor มีความจำเป็นเมื่อใช้ร่วมกับอินเทลเลนซ์		
pravastatin	คาดว่า pravastatin ไม่เกิดปฏิกิริยากับอินเทลเลนซ์			

### H<sub>2</sub>-Receptor Antagonists

ranitidine	150 mg b.i.d.	etravirine	↓ 14%	ND
อินเทลเลนซ์สามารถให้ร่วมกับยา H <sub>2</sub> -receptor antagonist ได้โดยไม่มี ความจำเป็นต้องปรับขนาดยา				

### ยากดภูมิคุ้มกัน (Immunosuppressants)

cyclosporine sirolimus tacrolimus	การใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย (systemic immunosuppressant) ควรระมัดระวัง เนื่องจากระดับความเข้มข้นของยา cyclosporine, sirolimus หรือ tacrolimus ในพลาสมาอาจได้รับผลกระทบจากการใช้ร่วมกับอินเทลเลนซ์			
---	---	--	--	--

### ยาระงับปวดชนิดเสพติด (Narcotic Analgesics)

methadone	ขนาดยาเฉพาะ	R(-) methadone	↔	↔
	รายตั้งแต่ 60-130 mg/day	S(+) methadone	↔	↔
		etravirine	↔	↔
ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา methadone เมื่อคำนึงถึงสภาวะคลินิกของผู้ป่วยระหว่างหรือหลังจากช่วงเวลาที่ได้รับยาร่วมกับอินเทลเลนซ์				

### Phosphodiesterase, Type 5 (PDE-5) Inhibitors

Sildenafil,	50 mg ครั้ง	Sildenafil	↓ 57%	ND
ildenafil,	เดี่ยว	N-desmethyl-	↓ 41%	ND
tadalafil		sildenafil		
การปรับขนาดยา PDE-5 inhibitors อาจมีความจำเป็นเมื่อใช้ร่วมกับอินเทลเลนซ์ เพื่อให้ได้การตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยที่ต้องการ				

### ยายับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (Platelet Aggregation Inhibitor)

clopidogrel	การกระตุ้นให้ clopidogrel เปลี่ยนไปเป็น active metabolite อาจลดลงเมื่อใช้ยา clopidogrel ร่วมกับอินเทลเลนซ์ จึงควรพิจารณาใช้ทางเลือกอื่นในการรักษานอกเหนือจาก clopidogrel			
-------------	--	--	--	--

### Proton Pump Inhibitors

**ปฏิกริยาระหว่างยา – etravirine เมื่อให้ร่วมกับยาที่ไม่ใช่ยาด้านรีโทรไวรัส**

ยาที่ใช้ร่วม	ขนาดของยาที่ใช้ร่วม	ยาที่ประเมิน	AUC	C <sub>min</sub>
omeprazole	40 mg q.d.	etravirine	↑ 41%	ND
สามารถใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับยากลุ่ม proton pump inhibitors โดยไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา				
<b>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)</b>				
paroxetine	20 mg q.d.	paroxetine	↔	↓ 13%
		etravirine	↔	↔
สามารถใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ ยา paroxetine ได้โดยไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา				

\* ในการศึกษาการเกิดปฏิกริยาต่อกันระหว่างยา ได้มีการใช้อินเทลเลนซ์ใน รูปแบบยา และ/หรือ ขนาดยาที่แตกต่างกันซึ่งให้ระดับยาในร่างกายใกล้เคียงกัน ดังนั้น ปฏิกริยาระหว่างยาที่เกี่ยวข้องกับ ยารูปแบบหนึ่งจึงสัมพันธ์กับยาอีกรูปแบบ

**สตรีมีครรภ์ สตรีให้นมบุตร และการเจริญพันธุ์**

**สตรีมีครรภ์**

ไม่มีการศึกษาที่มีการควบคุมอย่างดีเพียงพอ ในการใช้ยา etravirine ในสตรีมีครรภ์ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองไม่พบหลักฐานการเกิดพิษหรือผลต่อกระบวนการสืบพันธุ์และการเจริญพันธุ์ (ดูหัวข้อ *ข้อมูลที่ไม่ใช่คลินิก*)

เมื่อทำการประเมิน อินเทลเลนซ์ (200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) ร่วมกับยาด้านรีโทรไวรัสตัวอื่นในการศึกษาของสตรีมีครรภ์จำนวน 15 ราย ในระหว่างการตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 และ 3 และระยะหลังคลอดแสดงให้เห็นผลว่า ระดับยา etravirine ทั้งหมดในร่างกายโดยทั่วไป ในระหว่างที่มีการตั้งครรภ์ มีค่าสูงกว่า ระยะหลังคลอด และ ระดับของ unbound etravirine ในร่างกายมีค่าน้อยลง (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา – คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์*) ไม่พบความสัมพันธ์ทางคลินิกในแม่หรือทารกแรกคลอดในการศึกษานี้

อินเทลเลนซ์สามารถใช้ระหว่างตั้งครรภ์ได้หากประเมินแล้วว่าประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น

**สตรีให้นมบุตร**

ยา etravirine ถูกขับออกทางน้ำนมของมนุษย์ได้ เนื่องจากมีความเป็นไปได้ว่าเชื้อเอชไอวี สามารถติดต่อสู่ทางทารกได้ทางน้ำนมและยาอาจทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อทารก จึงแนะนำว่ามารดาไม่ควรให้นมบุตรขณะได้รับยาอินเทลเลนซ์

**การเจริญพันธุ์**

ยังไม่มีข้อมูลในมนุษย์เพียงพอเกี่ยวกับผลต่อการเจริญพันธุ์ ในหนูแรทไม่พบความผิดปกติของการผสมพันธุ์หรือการเจริญพันธุ์ระหว่างได้รับยาอินเทลเลนซ์ (ดูหัวข้อ *ข้อมูลที่ไม่ใช่คลินิก*)

**ผลต่อความสามารถในการขับขี่และการใช้งานเครื่องจักร**

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของยาอินเทลเลนซ์ต่อความสามารถในการขับช้ำหรือการใช้งานเครื่องจักร  
ไม่มีหลักฐานว่ายาอินเทลเลนซ์เปลี่ยนแปลงความสามารถของผู้ป่วยในการขับช้ำหรือใช้งาน  
เครื่องจักร อย่างไรก็ตาม เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอินเทลเลนซ์เป็นสิ่งที่ควรพิจารณา  
(ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – อาการไม่พึงประสงค์*)

### **อาการไม่พึงประสงค์**

เนื้อหาตลอดส่วนนี้จะเป็นการรายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์คือเหตุการณ์ไม่  
พึงประสงค์ที่ถูกพิจารณาแล้วว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้ etravirine จากการประเมินอย่างครอบคลุม  
จากข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีอยู่ แต่ยังไม่สามารถระบุถึงความสัมพันธ์เชิงสาเหตุในผู้ป่วย  
แต่ละรายได้อย่างแน่นอนว่าเป็นผลจากการใช้ etravirine นอกจากนี้ เนื่องจากการศึกษาทางคลินิก  
มีการศึกษาภายใต้สภาวะที่มีความหลากหลาย อัตราของการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบในการ  
ศึกษารวิจัยทางคลินิกของยาชนิดหนึ่งจึงไม่สามารถนำไปเปรียบเทียบได้โดยตรงกับอัตราที่พบในการ  
ศึกษารวิจัยทางคลินิกของยาชนิดอื่น และอาจจะไม่สะท้อนให้เห็นถึงอัตราที่พบได้ในการใช้ยาในทาง  
ปฏิบัติทางคลินิก

### **ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการศึกษารวิจัยทางคลินิกในผู้ป่วยผู้ใหญ่**

การประเมินความปลอดภัยได้มาจากผลการศึกษาวิจัยระยะที่ 3 แบบควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก  
ภายใต้ชื่อ DUET-1 และ DUET-2 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เคยได้รับยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อนจำนวน 1203  
ราย มีผู้ป่วยจำนวน 599 รายได้รับยาอินเทลเลนซ์ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (ดูหัวข้อ  
*คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา – คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์*) จากข้อมูลรวมของการศึกษาเหล่านี้  
พบว่าค่ามัธยฐาน (median) ของเวลาที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับอินเทลเลนซ์และยาหลอกคือ 52.3  
สัปดาห์ และ 51.0 สัปดาห์ ตามลำดับ

รายงานอาการไม่พึงประสงค์ (ADRs) ที่พบบ่อยที่สุด (มากกว่าหรือเท่ากับ 5%) โดยมีความรุนแรง  
อย่างน้อยระดับ 2 ได้แก่ ผื่นผิวหนัง (10.0% ในกลุ่มที่ได้รับยาอินเทลเลนซ์ และ 3.5% ในกลุ่มที่  
ได้รับยาหลอก) ท้องเสีย (7% ในกลุ่มที่ได้รับยาอินเทลเลนซ์ และ 11.3% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก)  
ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเพิ่มขึ้น (6.3% ในกลุ่มที่ได้รับยาอินเทลเลนซ์ และ 4.3% ในกลุ่มที่  
ได้รับยาหลอก) และคลื่นไส้ (5.2% ในกลุ่มที่ได้รับยาอินเทลเลนซ์ และ 4.8% ในกลุ่มที่ได้รับยา  
หลอก) (ดูตารางด้านล่าง)

รายงานอาการไม่พึงประสงค์ส่วนมากพบความรุนแรงระดับ 1 ถึง 2 ส่วนรายงานอาการไม่พึงประสงค์  
ระดับ 3 และ 4 มีรายงานจากกลุ่มที่ได้รับยาอินเทลเลนซ์ 22.2% จากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 17.2%  
รายงานอาการไม่พึงประสงค์ระดับ 3 และ 4 ที่พบบ่อยมากที่สุด คือ ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด  
เพิ่มขึ้น (กลุ่มอินเทลเลนซ์ 4.2% กลุ่มยาหลอก 2.3%) ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดเพิ่มขึ้น (กลุ่ม  
ที่ได้รับอินเทลเลนซ์ 2.2% และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 2.3%) ภาวะไตวาย (กลุ่มที่ได้รับอินเทล  
เลนซ์ 2.0% และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 1.2%) และโลหิตจาง (กลุ่มอินเทลเลนซ์ 1.7% กลุ่มยา  
หลอก 1.3%)

ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็นต้องได้รับการรักษา (ระดับ 3 หรือ 4) ที่พบมากกว่าหรือ  
เท่ากับ 2% ในผู้ป่วยที่ได้รับอินเทลเลนซ์ ดูตาราง "ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่ผู้ป่วยต้อง  
ได้รับการรักษาแบบเร่งด่วน" พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆทั้งหมดระดับ 3 และ/หรือ ระดับ 4  
น้อยกว่า 1.5% ผู้ป่วยที่ได้รับอินเทลเลนซ์ 5.2% หยุดการรักษาเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก  
2.6% รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย และทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยา คือ ผื่นผิวหนัง (กลุ่มอิน  
เทลเลนซ์ 2.2% กลุ่มยาหลอก 0%)



ผื่นผิวหนังที่เกิดขึ้นมีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ลักษณะผื่นแบบ macular ถึง maculopapular หรือ erythematous โดยส่วนมากเกิดในสัปดาห์ที่สองของการรักษา ไม่บ่อยนักที่พบว่าเกิดหลังจาก สัปดาห์ที่ 4 ของการรักษา ผื่นผิวหนังจะหายได้เองภายใน 1-2 สัปดาห์ ระหว่างการรักษาต่อเนื่อง (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – ค่าเดือนและข้อควรระวัง*) ในกลุ่มที่ได้รับยาอินเทลลีนซ์ พบอุบัติการณ์ของการเกิดผื่นผิวหนังในผู้หญิงสูงกว่าผู้ชาย ในการศึกษา DUET (มีการรายงานของการเกิดผื่นผิวหนัง (มากกว่าหรือเท่ากับ ระดับ 2) ในผู้หญิง 9/60 [15.0%] และในผู้ชาย 51/539 [9.5%] มีรายงานหยุดการรักษาเนื่องจากผื่นผิวหนังในผู้หญิง 3/60 [5.0%] และในผู้ชาย 10/539 [1.9%]) (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – ค่าเดือนและข้อควรระวัง*) ไม่พบการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผื่นผิวหนังเนื่องจากอินเทลลีนซ์ในผู้ป่วยที่เคยเกิดผื่นผิวหนังเนื่องจากยากลุ่ม NNRTI เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติเกิดผื่นผิวหนังเนื่องจากยากลุ่ม NNRTI

อาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับปานกลางหรือมากกว่า (มากกว่าหรือเท่ากับ ระดับ 2) และมีรายงานมากกว่าหรือเท่ากับ 1% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาอินเทลลีนซ์ สรุปได้ดังตารางด้านล่าง อาการไม่พึงประสงค์จำแนกตามระบบอวัยวะและความถี่ โดยตารางนี้ได้รวมถึงความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ (ดูหัวข้อ ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาแบบเร่งด่วนที่รุนแรงระดับ 3 และ 4 ที่ได้รับรายงาน มากกว่าหรือเท่ากับ 2%)

**อาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับปานกลางหรือมากกว่า (มากกว่าหรือเท่ากับ ระดับ 2) และมีรายงานมากกว่าหรือเท่ากับ 1% ของผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับยาอินเทลลีนซ์**

การศึกษา DUET-1 และ DUET-2		
ระบบอวัยวะ (System Organ Class (SOC)) อาการไม่พึงประสงค์	อินเทลลีนซ์ + BR N = 599	Placebo + BR N = 604
<b>ความผิดปกติของหัวใจ (Cardiac disorders)</b>		
กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากการขาดเลือด (Myocardial infarction)	1.3%	0.3%
<b>ความผิดปกติของระบบเลือดและระบบน้ำเหลือง (Blood and lymphatic system disorders)</b>		
โลหิตจาง (Anemia)	4.0%	3.8%
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia)	1.3%	1.5%
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท (Nervous system disorders)</b>		
โรคเส้นประสาทส่วนปลาย (Peripheral neuropathy)	3.8%	2.0%
ปวดศีรษะ (Headache)	3.0%	4.5%
<b>ความผิดปกติของทางเดินอาหาร (Gastrointestinal disorders)</b>		
ท้องเสีย (Diarrhea)	7.0%	11.3%

การศึกษา DUET-1 และ DUET-2		
ระบบอวัยวะ (System Organ Class (SOC))	อินเทลลีนซ์ + BR N = 599	Placebo + BR N = 604
<b>อาการไม่พึงประสงค์</b>		
คลื่นไส้ (Nausea)	5.2%	4.8%
ปวดท้อง (Abdominal pain)	3.5%	3.1%
อาเจียน (Vomiting)	2.8%	2.8%
กรดในกระเพาะอาหารย้อนกลับ (Gastroesophageal reflux disease)	1.8%	1.0%
ท้องอืด (Flatulence)	1.5%	1.0%
กระเพาะอาหารอักเสบ (Gastritis)	1.5%	1.0%
<b>ความผิดปกติของไต และทางเดินปัสสาวะ (Renal and urinary disorders)</b>		
ไตวาย (Renal failure)	2.7%	2.0%
<b>ความผิดปกติของผิวหนัง และเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (Skin and subcutaneous tissue disorders)</b>		
ผื่นผิวหนัง (Rash)	10.0%	3.5%
ไขมันเพิ่มพอกพูน (Lipohypertrophy)	1.0%	0.3%
เหงื่อออกเวลากลางคืน (Night sweats)	1.0%	1.0%
<b>ความผิดปกติของระบบเมแทบอลิซึม และภาวะโภชนาการ (Metabolism and nutrition disorders)</b>		
ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (Hypertriglyceridemia)	6.3%	4.3%
คอเลสเตอรอลในเลือดสูง (Hypercholesterolemia)	4.3%	3.6%
ระดับไขมันในเลือดสูง (Hyperlipidemia)	2.5%	1.3%
ระดับน้ำตาลในเลือดสูง (Hyperglycemia)	1.5%	0.7%
เบาหวาน (Diabetes mellitus)	1.3%	0.2%
<b>ความผิดปกติของหลอดเลือด (Vascular disorders)</b>		
ความดันโลหิตสูง (Hypertension)	3.2%	2.5%
<b>ความผิดปกติทั่วไป และความผิดปกติบริเวณที่มีการบริหารยา (General disorders and administration site conditions)</b>		
อ่อนเพลีย (Fatigue)	3.5%	4.6%
<b>ความผิดปกติทางจิตเวช (Psychiatric disorders)</b>		
นอนไม่หลับ (Insomnia)	2.7%	2.8%
วิตกกังวล (Anxiety)	1.7%	2.6%

อาการไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาแบบเร่งด่วนที่รุนแรงระดับปานกลางหรือมากกว่า (มากกว่าหรือเท่ากับ ระดับ 2) และ พบน้อยกว่า 1% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาอินเทลลีนซ์ ได้แก่:

- ความผิดปกติของหัวใจ (cardiac disorders): อาการปวดแค้นหัวใจ (angina pectoris), หัวใจห้องบนสั่นพริ้ว (atrial fibrillation)
- ความผิดปกติของระบบประสาท (nervous system disorders): ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (paresthesia), ง่วงนอน (somnolence), ชัก (convulsion), ความรู้สึกน้อยเกิน (hypoesthesia), หลงลืม (amnesia), หหมดสติ (syncope), สมาธิถูกรบกวน (disturbance in attention), อาการนอนมาก (hypersomnia), สั่น (tremor)
- ความผิดปกติทางตา (eye disorders): มองภาพเบลอ (blurred vision)
- ความผิดปกติของหูและห้องหูชั้นใน (ear and labyrinth disorders): อาการรู้สึกหมุน (vertigo)
- ความผิดปกติของทางเดินหายใจ ทรวงอก และประจันอก (respiratory, thoracic and mediastinal disorders): อาการหายใจลำบากขณะออกกำลังกาย (exertional dyspnea), หลอดลมหดตัว (bronchospasm)
- ความผิดปกติของทางเดินอาหาร (gastrointestinal disorders): ท้องอืด (abdominal distension), ตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis), ท้องผูก (constipation), ปากแห้ง (dry mouth), อาเจียนเป็นเลือด (hematemesis), อาการขย้อน (retching), ปากอักเสบ (stomatitis)
- ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (skin and subcutaneous tissue disorders): โรคผื่นคัน (prurigo), ภาวะหลังเหงื่อมาก (hyperhidrosis), ผิวแห้ง (dry skin), หน้าบวม (swelling face)
- ความผิดปกติของระบบเมแทบอลิซึม และภาวะโภชนาการ (metabolism and nutrition disorders): ภาวะเบื่ออาหาร (anorexia), ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia)
- ความผิดปกติทั่วไปและความผิดปกติบริเวณที่มีการบริหารยา (general disorders and administration site conditions): อาการเฉื่อยชา (sluggishness)
- ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (immune system disorders): ภาวะภูมิไวเกินต่อยา (drug hypersensitivity), กลุ่มอาการอักเสบจากภาวะฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (immune reconstitution syndrome)
- ความผิดปกติของตับและทางเดินน้ำดี (hepatobiliary disorders): ตับโต (hepatomegaly), ตับอักเสบชนิด cytolytic (cytolytic hepatitis), ไขมันอุดตันในตับ (hepatic steatosis), ตับอักเสบ (hepatitis)
- ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม (reproductive system and breast disorders): เต้านมโต (gynecomastia)
- ความผิดปกติทางจิตเวช (psychiatric disorders): ความผิดปกติในการนอนหลับ (sleep disorders), ผันผืนผิดปกติ (abnormal dreams), ภาวะสับสน (confusional state), งุนงงสับสน (disorientation), วิตกกังวล (nervousness), ผันร้าย (nightmares)

นอกจากนี้ ยังพบอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงอย่างน้อยระดับปานกลางในการศึกษาวิจัยอื่นๆ เช่น ภาวะไขมันสะสมผิดปกติตำแหน่ง (lipodystrophy), อาการบวมหน้าจากโรคประสาทหลอดเลือด (angioneurotic edema), erythema multiforme และ ภาวะหลอดเลือดสมองแตก (hemorrhagic stroke) โดยได้รับรายงานไม่เกินกว่า 0.5% ของผู้ป่วย กลุ่มอาการ Stevens-Johnson Syndrome ได้รับรายงานน้อย (น้อยกว่า 0.1%) และกลุ่มอาการ toxic epidermal necrolysis ได้รับรายงานน้อยมาก (น้อยกว่า 0.01%) ในระหว่างการศึกษาดังกล่าวทางคลินิกของยาอินเทลลิเจนซ์

*ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ*

อาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องการการรักษาอย่างเร่งด่วนเนื่องจากความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ (ความรุนแรงระดับ 3 หรือ 4) ซึ่งได้รับรายงานมากกว่าหรือเท่ากับ 2% ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาอินเทลิเนซตั้งแสดงในตารางด้านล่าง

**ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ ความรุนแรงระดับ 3 ถึง 4 ที่ต้องได้รับการรักษาแบบเร่งด่วนที่มีรายงานมากกว่าหรือเท่ากับ 2% ของผู้ป่วย**

<b>รวมการศึกษา DUET-1 และDUET-2</b>			
<b>พารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory Parameter)</b>	<b>DAIDS Toxicity</b>	<b>อินเทลิเนซ + BR</b>	<b>ยาหลอก + BR</b>
<b>Preferred Term, n (%)</b>	<b>Range</b>	<b>N = 599</b>	<b>N = 604</b>
<b>ค่าทางชีวเคมีทั่วไป (GENERAL BIOCHEMISTRY)</b>			
<b>Pancreatic Amylase</b>		<b>53 (8.9)</b>	<b>57 (9.4)</b>
ระดับ 3	> 2-5 x ULN	44 (7.4)	51 (8.4)
ระดับ 4	> 5 x ULN	9 (1.5)	6 (1.0)
<b>Creatinine</b>		<b>12 (2.0)</b>	<b>10 (1.7)</b>
ระดับ 3	> 1.9-3.4 x ULN	12 (2.0)	9 (1.5)
ระดับ 4	> 3.4 x ULN	0 (0)	1 (0.2)
<b>Lipase</b>		20 (3.4)	16 (2.6)
ระดับ 3	> 3-5 x ULN	12 (2.0)	13 (2.2)
ระดับ 4	> 5 x ULN	8 (1.3)	3 (0.5)
<b>ค่าทางโลหิตทั่วไป (GENERAL HEMATOLOGY)</b>			
<b>White blood cell count</b>		12 (2.0)	26 (4.3)
ระดับ 3	1.0-1.499 giga/l	6 (1.0)	22 (3.6)
	1000-1499/mm <sup>3</sup>		
ระดับ 4	< 1.0 giga/l	6 (1.0)	4 (0.7)
	< 1000/mm <sup>3</sup>		
<b>HEMATOLOGY DIFFERENTIAL COUNTS</b>			
<b>นิวโทรฟิล (Neutrophils)</b>		<b>30 (5.1)</b>	<b>45 (7.5)</b>
ระดับ 3	0.5-0.749 giga/l 500-749/mm <sup>3</sup>	21 (3.5)	26 (4.3)
ระดับ 4	< 0.5 giga/l < 500/mm <sup>3</sup>	9 (1.5)	19 (3.1)
<b>ไขมันและกลูโคส (LIPIDS AND GLUCOSE)</b>			
<b>Total cholesterol</b>		<b>48 (8.1)</b>	<b>32 (5.3)</b>
ระดับ 3	> 7.77 mmol/l	48 (8.1)	32 (5.3)

รวมการศึกษา DUET-1 และDUET-2			
พารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory Parameter)	DAIDS Toxicity	อินเทลลีนซ์ + BR	ยาหลอก + BR
Preferred Term, n (%)	Range	N = 599	N = 604
	> 300 mg/dl		
<b>Low density lipoprotein</b>		<b>42 (7.2)</b>	<b>39 (6.6)</b>
ระดับ 3	> 4.9 mmol/l	42 (7.2)	39 (6.6)
	> 190 mg/dl		
<b>ไตรกลีเซอไรด์ (Triglycerides)</b>		<b>55 (9.2)</b>	<b>35 (5.8)</b>
ระดับ 3	8.49-13.56 mmol/l	34 (5.7)	24 (4.0)
	751 - 1200 mg/dl		
ระดับ 4	> 13.56 mmol/l	21 (3.5)	11 (1.8)
	> 1200 mg/dl		
<b>การเพิ่มขึ้นของระดับกลูโคส (Elevated Glucose Levels)</b>		<b>21 (3.5)</b>	<b>14 (2.3)</b>
ระดับ 3	13.89-27.75 mmol/l	21 (3.5)	13 (2.2)
	251-500 mg/dl		
ระดับ 4	> 27.75 mmol/l	0 (0)	1 (0.2)
	> 500 mg/dl		
<b>ค่าพารามิเตอร์ของตับ (HEPATIC PARAMETERS)</b>			
<b>Alanine amino transferase</b>		<b>22 (3.7)</b>	<b>12 (2.0)</b>
ระดับ 3	5.1-10 x ULN	16 (2.7)	10 (1.7)
ระดับ 4	> 10 x ULN	6 (1.0)	2 (0.3)
<b>Aspartate amino transferase</b>		<b>19 (3.2)</b>	<b>12 (2.0)</b>
ระดับ 3	5.1-10 x ULN	16 (2.7)	10 (1.7)
ระดับ 4	> 10 x ULN	3 (0.5)	2 (0.3)

ULN = Upper Limit of Normal

### **ไขมันสะสมผิดตำแหน่ง (Lipodystrophy)**

การรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสหลายชนิดรวมกันมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงการกระจายของไขมันในร่างกาย (lipodystrophy) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีประกอบด้วย การสูญเสียชั้นไขมันใต้ผิวหนังทั่วร่างกายและบริเวณใบหน้า การเพิ่มขึ้นของไขมันในช่องท้องและอวัยวะภายใน เต้านม

ใหญ่ผิดปกติ (breast hypertrophy) และมีการสะสมของไขมันบริเวณคอด้านหลัง (buffalo hump) (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – ค่าเดือนและข้อควรระวัง*)

### **กลุ่มอาการอักเสบจากภาวะฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (Immune Reconstitution Syndrome)**

ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรง ขณะที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสหลายชนิดร่วมกัน พบว่าปฏิกิริยาการอักเสบจากเชื้อฉวยโอกาสที่ไม่แสดงอาการหรือที่ยังเหลืออยู่ในร่างกายและเกิดภาวะที่รุนแรงทางคลินิกหรือมีอาการที่รุนแรงขึ้นได้ มีรายงานความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น Graves' disease และโรคตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune hepatitis) มีรายงานว่าเกิดขึ้นเมื่อมีภาวะฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – ค่าเดือนและข้อควรระวัง*)

### **ข้อมูลอื่นๆ ในประชากรกลุ่มพิเศษ**

#### **ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ/หรือ ตับอักเสบบีร่วมกับ**

ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วม (139 ราย) จากการวิเคราะห์ข้อมูลร่วมกันของการศึกษา DUET-1 และ DUET-2 พบการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ AST ระดับ 3 หรือ 4 ในผู้ป่วย 9.7% ของผู้ป่วย 72 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยาอินเทเลลิซ และ 6.0% ของผู้ป่วย 67 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และระดับเอนไซม์ ALT เพิ่มขึ้นในระดับ 3 หรือ 4 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาอินเทเลลิซ 11.1% และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 7.5%

ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อร่วม กลุ่มที่ได้รับยาอินเทเลลิซ 1.4% และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 3.0% ต้องหยุดยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ในระบบตับและทางเดินน้ำดีผิดปกติ

ในการศึกษานี้ได้มีการติดตามผลทางคลินิกตามมาตรฐานของการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบรวมทั้ง **ประสิทธิภาพการใช้ยาหลังการวางตลาด**

นอกเหนือจากรายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบระหว่างการศึกษาดังกล่าวข้างต้นแล้ว มีรายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบระหว่างประสิทธิภาพการใช้ยาหลังการวางตลาด ซึ่งความถี่ของการเกิดแบ่งเป็นระดับดังนี้:

พบบ่อยมาก	$\geq 1/10$ ( $\geq 10\%$ )
พบบ่อย	$\geq 1/100$ และ $< 1/10$ ( $\geq 1\%$ และ $< 10\%$ )
พบน้อย	$\geq 1/1000$ และ $< 1/100$ ( $\geq 0.1\%$ และ $< 1\%$ )
พบน้อยมาก	$\geq 1/10000$ และ $< 1/1000$ ( $\geq 0.01\%$ และ $< 0.1\%$ )
พบน้อยมาก	$< 1/10000$ รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานแยกเฉพาะ ( $< 0.01\%$ )

ไม่ทราบความถี่ ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลที่มีอยู่

ในตารางด้านล่าง แสดงปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์

### **ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบระหว่างประสิทธิภาพการใช้ยาหลังการวางตลาด**

ระบบอวัยวะ (System Organ Class)	ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ (Adverse Reaction)	อุบัติการณ์ (Incidence)
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (Immune system disorders)	มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินรวมถึงอาการผื่นแพ้รุนแรง ร่วมกับมีไข้ และ eosinophil สูง (DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ซึ่งมีลักษณะได้แก่ มีผื่นผิวหนัง พบ constitutional findings และ อวัยวะทำงานผิดปกติ (organ dysfunction) รวมถึงภาวะตับวาย (ดูหัวข้อ <i>ข้อมูลทางคลินิก – ค่าเดือนและข้อควรระวัง</i> )	ไม่ทราบความถี่
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อโครงร่างและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Musculoskeletal and connective tissue disorders)	การสลายของกล้ามเนื้อลาย (Rhabdomyolysis)	ไม่ทราบความถี่

#### การได้รับยาเกินขนาด

ไม่มียาแก้พิษ (antidote) ที่มีความจำเพาะเจาะจงในกรณีที่ได้รับยาอินเทเลลิเนสเกินขนาด ประสิทธิภาพการได้รับยาอินเทเลลิเนสเกินขนาดในมนุษย์ที่พบมีอยู่จำกัด การรักษาในกรณีที่ได้รับยาอินเทเลลิเนสเกินขนาดประกอบด้วย การรักษาแบบประคับประคองเพื่อบรรเทาอาการทั่วไป ประกอบด้วย การติดตามสัญญาณชีพ และสังเกตสภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย เนื่องจากยา etravirine มีความสามารถในการจับกับโปรตีนสูง การล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม (dialysis) จึงไม่ให้ผลอย่างมีนัยสำคัญในการกำจัดสารออกฤทธิ์

#### คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

##### คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มการรักษาทางเภสัชวิทยา: NNRTI (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor), ATC code: J05AG04

### กลไกการออกฤทธิ์

etravirine เป็นยาด้านไวรัสเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) กลุ่ม NNRTI ยา etravirine ออกฤทธิ์โดยจับโดยตรงกับเอนไซม์ reverse transcriptase (RT) และขัดขวางการทำงานของ RNA-dependent และ DNA-dependent DNA polymerase โดยทำลายเอนไซม์ที่ตำแหน่ง catalytic ยา etravirine สามารถจับกับ conformationally distinct modes ได้อย่างน้อย 2 ตำแหน่ง การจับที่ตำแหน่งนี้ทำให้เกิดการบิดตัวของโมเลกุลที่ปรับให้เข้าถึง conformational variants ได้หลายรูปแบบ ในขณะที่การออกแบบโครงสร้าง etravirine เน้นกระชับทำให้สามารถเปลี่ยนตำแหน่งและเปลี่ยนแปลงการจัดวางตัว (translation และ rotation) ภายใน pocket ได้ ยา etravirine ไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง DNA polymerase ของมนุษย์ทั้งชนิดแอลฟา เบต้า และแกมมา

### ฤทธิ์ต้านไวรัสในหลอดทดลอง (in vitro)

etravirine ออกฤทธิ์ยับยั้งไวรัสเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่เลี้ยงในห้องปฏิบัติการ (laboratory strains) และเชื้อชนิด wild type ซึ่งทำการ ทดลองใน T-cell lines, เม็ดเลือดขาวชนิด mononuclear cells จากเลือดมนุษย์ และเม็ดเลือดขาวชนิด monocytes/macrophages ที่ติดเชื้อเอชไอวี (HIV-1) เฉียบพลันโดยมี ค่ามัธยฐาน (median) ของ EC<sub>50</sub> ตั้งแต่ 0.9-5.5 นาโนโมลาร์ (เท่ากับ 0.4-2.4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)

etravirine แสดงฤทธิ์ยับยั้งชุดของเชื้อที่เป็นตัวแทนของ HIV-1 group M อย่างกว้างขวาง (subtype A, B, C, D, E, F, G) ในหลอดทดลอง และ group O ที่แยกจากผู้ติดเชื้อ (primary isolate) โดยมีค่า EC<sub>50</sub> ตั้งแต่ 0.7-21.7 นาโนโมลาร์ ค่านี้ต่ำกว่าค่าความเข้มข้นที่ 50 % ที่ทำให้เกิดพิษต่อเซลล์ซึ่งมีค่าตั้งแต่ 15 ถึง มากกว่า 100 ไมโครโมลาร์

ค่า EC<sub>50</sub> ในการต่อต้านเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ของ etravirine เพิ่มขึ้นโดยมีค่ามัธยฐาน (median factor) เท่ากับ 5.8 เมื่อมีซีรัมคนอยู่ด้วย

ไม่พบการออกฤทธิ์ต้านกันระหว่าง etravirine และยาด้านรีโทรไวรัสตัวอื่นที่ศึกษา

ยา etravirine เสริมฤทธิ์แบบ additive เมื่อให้ร่วมกับยาในกลุ่ม PIs ได้แก่ amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, tipranavir และ saquinavir; N(t)RTIs ได้แก่ zalcitabine, didanosine, stavudine, abacavir และ tenofovir; NNRTIs ได้แก่ efavirenz, delavirdine และ nevirapine; กลุ่ม fusion inhibitors ได้แก่ enfuvirtide; กลุ่ม integrase strand transfer inhibitors ได้แก่ raltegravir และ กลุ่ม CCR5 antagonist ได้แก่ maraviroc

ยา etravirine เสริมฤทธิ์แบบ synergistic เมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม NRTIs เช่น emtricitabine, lamivudine และ zidovudine

### การดื้อยา

ใน panel ของเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) จำนวน 65 สายพันธุ์ที่มีการแทนที่กรดอะมิโนตัวเดียวใน RT ตำแหน่งที่เกี่ยวกับการดื้อยา NNRTI รวมถึงตำแหน่งที่พบบ่อยสุด คือ K103 N และ Y181C ยา etravirine จะออกฤทธิ์แรงในการต้านเชื้อไวรัสจำนวน 56 สายพันธุ์ของเชื้อกลุ่มนี้ ตำแหน่งแทนที่ของกรดอะมิโนที่ทำให้เกิดเชื้อดื้อยา etravirine สูงสุด คือ Y181I (ค่า EC<sub>50</sub> เปลี่ยนไป 13 เท่า) และ Y181V (ค่า EC<sub>50</sub> เปลี่ยนไป 17 เท่า) ฤทธิ์การยับยั้งเชื้อไวรัสของ etravirine ในเซลล์เพาะเลี้ยงจำนวน 24 สายพันธุ์ที่มีการแทนที่ของกรดอะมิโนหลายตำแหน่งซึ่งเกี่ยวข้องกับ



ยากลุ่ม N[t]RTIs และ/หรือ PIs มีฤทธิ์ใกล้เคียงกับฤทธิ์ที่พบในเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ชนิด wild type

การศึกษาในหลอดทดลองโดยคัดเลือกเชื้อที่มีต้นกำเนิดจาก wild type ซึ่งดื้อต่อ etravirine ที่ได้จากหลายแหล่งกำเนิดและหลายชนิดย่อย (subtypes) รวมถึงเลือกเชื้อที่ดื้อต่อ NNRTI ทดสอบโดยใช้เชื้อไวรัสเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ปริมาณสูงและต่ำ ในการทดลองที่ใช้เชื้อไวรัสเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ปริมาณสูงพบว่าการดื้อยาของเชื้อ wild type ช้าลงหรือป้องกันการติดเชื้อในความเข้มข้น 40 นาโนโมลาร์หรือในความเข้มข้น 200 นาโนโมลาร์ เช่นเดียวกับเชื้อที่มีความสัมพันธ์ต่อการดื้อยาตำแหน่งเดียวที่ K103N และ Y181C

การดื้อยา etravirine เป็นแบบเฉพาะตัวต้องมีการกลายพันธุ์ที่เกี่ยวกับการดื้อยาหลายตำแหน่งของ RT ไม่ว่าจะออกแบบการทดลองแบบใดหรือใช้เชื้อ HIV ที่มีแหล่งกำเนิดจากที่ใด การดื้อยา etravirine ต้องการการกลายพันธุ์หลายตำแหน่งใน RT ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ L100I, E138K, E138G, V179I, Y181C และ M230I

ในการศึกษาระยะที่ 3 การศึกษา DUET-1 และ DUET-2 พบการกลายพันธุ์ได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับยาอินเทลเลนซ์ร่วมกับยาต้านไวรัสอื่นและภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ตำแหน่งกลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ V179F, V179I และ Y181C ซึ่งจะเกิดขึ้นในกลุ่มที่มี NNRTI resistance associated mutation (RAMs) ในทุกการศึกษาที่ใช้อินเทลเลนซ์ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ตำแหน่งที่พบการกลายพันธุ์บ่อยที่สุดคือ L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C และ H221Y

### **การดื้อยาข้ามกลุ่ม**

ข้อมูลการดื้อยาข้ามกลุ่มของ etravirine และ efavirenze ได้ทำการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) พบการดื้อยาข้ามกลุ่ม จาก 3 ใน 65 site ที่พบในเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่กลายพันธุ์เกิดการดื้อยาในกลุ่ม NNRTI

ในสายพันธุ์อื่น ตำแหน่งของกรดอะมิโนซึ่งเกี่ยวกับการลดลงของความไวต่อยา etravirine และ efavirenze ต่างกัน

ในเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วย 6171 สายพันธุ์ที่ดื้อยา delavirdine, efavirenz และ/หรือ nevirapine พบว่า 83% ของเชื้อมีค่า EC<sub>50</sub> ของ etravirine น้อยกว่า 10 นาโนโมลาร์ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย delavirdine, efavirenz และ nevirapine แล้วพบภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ไม่นแนะนำให้ใช้ยา etravirine

### **การศึกษาทางคลินิก**

#### **ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เคยได้รับการรักษามาก่อน**

ประสิทธิผลของยาอินเทลเลนซ์ได้จากการวิเคราะห์ที่สัปดาห์ที่ 48 ของการศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่มปกปิดสองทาง ควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก จำนวน 2 การศึกษา ชื่อการศึกษา DUET-1 และ DUET-2 ซึ่งการศึกษาเหล่านี้มีความเหมือนกันทั้งการออกแบบการศึกษาและประสิทธิผล สำหรับยาอินเทลเลนซ์ที่พบในแต่ละการศึกษา ผลการศึกษาด้านล่างมาจากการรวมกันของข้อมูลของทั้งสองการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว คือผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อน มีค่า HIV-1 RNA ในพลาสมา มากกว่า 5000

copies ต่อมิลลิลิตรและมีการดื้อยากลุ่ม NNRTI จำนวน 1 ตำแหน่งหรือมากกว่า ซึ่งใช้ข้อมูลจากการตรวจคัดกรองหรือจากการวิเคราะห์ genotype มาก่อน (เช่น archived resistance) ผู้ป่วยเหล่านี้พบการดื้อยากลุ่ม PI (primary PI mutations) 3 ตำแหน่งหรือมากกว่า ได้แก่ D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S หรือ L90M ในการตรวจคัดกรองและได้รับยาต้านรีโทรไวรัสสูตรที่แน่นอนอย่างน้อย 8 สัปดาห์ การสุ่มจะมีการแยกกลุ่มตามผู้ป่วยที่ตั้งใจใช้ enfuvirtide (ENF) ในยาสูตรพื้นฐาน (background regimen, BR) การใช้ยา darunavir/ritonavir มาก่อน และปริมาณจำนวนไวรัสในพลาสมา (viral load) ก่อนเริ่มการศึกษา การวิเคราะห์นี้รวมผู้ป่วยจำนวน 612 รายใน DUET-1 และจำนวน 591 รายใน DUET-2 ซึ่งได้รับการรักษาครบ 48 สัปดาห์หรือหยุดการรักษาไปก่อน

ที่สัปดาห์ที่ 48 มีการประเมินอัตราการตอบสนองทางไวรัส (virologic response rate) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาอินเทลลีนซ์ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง กับผู้ที่ได้รับยาหลอกโดยมียาสูตรพื้นฐานรูปแบบเดียวกันคือใช้ยา darunavir/ritonavir ขนาด 600/100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับยาต้านรีโทรไวรัสในกลุ่ม N[t]RTIs อย่างน้อย 2 ชนิด (อาจมีหรือไม่มี ENF) ซึ่งได้ทำการคัดเลือกโดยผู้วิจัยมีปริมาณผู้ป่วย 45.6% ของผู้ป่วยที่ได้รับอินเทลลีนซ์ และ 46.9% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกได้รับ ENF กลุ่มที่ได้อินเทลลีนซ์และใช้ยา ENF เป็นครั้งแรก (de novo) มีปริมาณทั้งหมด 25.5% เปรียบเทียบกับ ในผู้ที่ได้ยาหลอก 26.5% และ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้อินเทลลีนซ์และกลับมาใช้ ENF มีทั้งสิ้น 20% เปรียบเทียบกับ 20.4% ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก

การตอบสนองทางไวรัส (virologic response) หมายถึงการไม่สามารถตรวจพบเชื้อไวรัสในพลาสมา (HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 copiesต่อมิลลิลิตร)

ตารางด้านล่างแสดงถึงผลการศึกษาด้านประสิทธิผลที่สัปดาห์ที่ 48 ในผู้ป่วยที่ได้รับอินเทลลีนซ์และยาหลอกจากข้อมูลรวมการศึกษา DUET-1 and DUET-2

ข้อมูลการศึกษา DUET-1 and DUET-2	
<b>ลักษณะพื้นฐาน (Baseline characteristics)</b>	
Median plasma HIV-1 RNA	4.8 log <sub>10</sub> copies/mL
Median CD4 cell count	99 x 10 <sup>6</sup> cells/L
<b>ผลลัพธ์ (Outcomes)</b>	

	อินเทลลีนซ์ + BR N = 599	ยาหลอก + BR N = 604	Treatment difference (95%CI)
Confirmed Undetectable Viral Load 8B(< 50 HIV-1 RNA copies/mL) <sup>1</sup> - n (%)	363 (60.6%)	240 (39.7%)	20.9% (15.3%; 26.4%) <sup>4</sup>
9B< 400 HIV-1 RNA copies/mL <sup>1</sup> - n (%)	428 (71.5%)	286 (47.4%)	24.1% (18.7%; 29.5%) <sup>4</sup>
HIV-1 RNA log <sub>10</sub> mean decrease from baseline (log <sub>10</sub> copies/mL) <sup>2</sup>	-2.25	-1.49	-0.64 (-0.82; -0.46) <sup>3</sup>
CD4 cell count mean increase from baseline (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>2</sup>	98.2	72.9	24.4 (10.4; 38.5) <sup>3</sup>
Any AIDS defining illness and / or death - n (%)	35 (5.8%)	59 (9.8%)	-3.9%(-6.9; -0.9) <sup>5</sup>

<sup>1</sup> การวัดระดับตาม TLOVR algorithm

<sup>2</sup> Non-completer is failure (NC = F) imputation: ผู้ป่วยที่หยุดยาก่อนครบกำหนดจะถูกปรับให้มีค่าเท่ากับ 0 ในทุกจุดเวลาหลังจากหยุดยาแล้ว

<sup>3</sup> ความแตกต่างของการรักษา (Treatment differences) อยู่บนพื้นฐานของ Least Square Means จากสถิติแบบ ANCOVA Model ซึ่งรวมถึง stratification factors ค่าเฉลี่ยที่ลดลงของ HIV-1 RNA มีค่า p-value < 0.0001 ส่วนค่าเฉลี่ยของการนับเซลล์ CD4 ที่เปลี่ยนแปลงไปมีค่า p-value = 0.0006

<sup>4</sup> ระดับความเชื่อมั่นที่ความแตกต่างของอัตราการตอบสนอง มีค่า p-value < 0.0001 จาก logistic regression model รวมถึง stratification factors

<sup>5</sup> ค่าความเชื่อมั่นของการสังเกตความแตกต่างของอัตราการตอบสนอง มีค่า p-value = 0.0408

เนื่องจากพบการเกิดปฏิกิริยาต่อกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างการรักษาที่มียา ENF การวิเคราะห์ข้อมูลปฐมภูมิจะเปรียบเทียบการใช้ ENF 2 แบบ คือ ผู้ป่วยที่กลับมาใช้หรือไม่เคยใช้ ENF เลยเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ใช้ ENF ในครั้งแรก (de novo) ผลที่สัปดาห์ที่ 48 จากการวิเคราะห์ข้อมูลรวมของการศึกษา DUET-1 และ DUET-2 พบว่าอินเทลลีนซ์มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยที่ใช้ ENF เป็นครั้งแรก ในผู้ป่วยที่กลับมาใช้ ENF หรือไม่ใช้ ENF สัดส่วนของการทำให้ไวรัสลดลง น้อยกว่า 50 HIV-1 RNA copiesต่อมิลลิลิตร เท่ากับร้อยละ 57.0 ในกลุ่มที่ได้อินเทลลีนซ์ ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับร้อยละ 33.0 (ความแตกต่าง 24%, ค่า p < 0.0001)

ในกลุ่มที่ผู้ป่วยใช้ ENF ในครั้งแรก (de novo) ในผู้ที่ใช้อินเทลลีนซ์มีระดับไวรัสเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1 RNA) น้อยกว่า 50 copiesต่อมิลลิลิตร ร้อยละ 71.2 กลุ่มยาหลอกร้อยละ 58.5 (ความแตกต่าง 12.7%, ค่า p = 0.0199)

ที่สัปดาห์ที่ 48 พบ จำนวนผู้ป่วยที่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยกลุ่มที่รับอินเทลเลนซ์ (35 ราย, 5.8%) ถึงจุดยุติทางคลินิก (ป่วยเป็นโรคเอดส์หรือเสียชีวิต) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (59 ราย, 9.8%) ( $p = 0.0408$ )

#### **ผลลัพธ์จากแบบสอบถามจากผู้ป่วย**

จากการรวบรวมข้อมูลการศึกษา DUETs พบผลการรักษาที่สัปดาห์ที่ 48 โดยรวมผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับอินเทลเลนซ์อาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากตอนเริ่มการรักษาโดยดูจากแบบสอบถามที่ตอบโดยผู้ป่วยเกี่ยวกับ Physical Well-being โดยใช้ FAHI (Functional Assessment of Human Immunodeficiency Virus Infection) การรักษาที่มีพัฒนาการที่ดีขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับอินเทลเลนซ์เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก สำหรับ Functional and Global Well-being subscale ไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติ

#### **การวิเคราะห์ genotype หรือ phenotype พื้นฐาน และ virologic outcome**

การศึกษา DUET-1 และ DUET-2 พบว่าเชื้อในระยะ baseline พบการกลายพันธุ์จำนวน 3 ตำแหน่งหรือมากกว่าของตำแหน่งดังนี้ V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A และ G190S (อินเทลเลนซ์ RAMs) โดยจะมีความสัมพันธ์กับการลดลงของการตอบสนองทางไวรัสต่ออินเทลเลนซ์ (แสดงในตารางด้านล่าง) โดยการกลายพันธุ์เกิดขึ้นเมื่อมี NNRTI RAMs อื่นๆ อยู่ด้วย การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง V179F จะพบพร้อมกับ Y181C เสมอ

**สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 copies ต่อมิลลิตร ที่สัปดาห์ที่ 48 แสดงโดยจำนวน baseline ของอินเทลเลนซ์ RAMs (INTELENCE RESISTANCE-Associated Mutations) ในประชากรจากข้อมูลรวมจากการศึกษา DUET โดยไม่รวม non-VF Mutations**

<b>ผู้ป่วยที่มีการใช้ Enfuvirtide อีกครั้งหรือไม่ใช้ Enfuvirtide</b>		
<b>จำนวนอินเทลเลนซ์ RAMs</b>	<b>อินเทลเลนซ์ + BR %; (n/N)</b>	<b>ยาหลอก + BR %; (n/N)</b>
0	74.1% (117/158)	42.7% (61/143)
1	61.3% (73/119)	38.6% (59/153)
2	64.1% (41/64)	26.2% (16/61)
≥ 3	38.3% (23/60)	28.2% (11/39)

n = จำนวนผู้ป่วยที่พบ N = จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด

จำนวนผู้ป่วยที่วิเคราะห์มีนับผู้ป่วยที่หยุดการรักษาด้วยสาเหตุอื่นนอกเหนือจากภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) (ไม่รวม non-VF)

การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง K103N (ซึ่งเป็นการดื้อยาในกลุ่ม NNRTI ที่พบบ่อยที่สุดที่ baseline ในการศึกษา DUET-1 และ DUET-2) ไม่เกี่ยวข้องกับ การดื้อยาอินเทลเลนซ์ การพบการกลายพันธุ์ตำแหน่งนี้ไม่มีผลต่อการตอบสนองของยาในกลุ่มที่ได้รับยาอินเทลเลนซ์

phenotype ของ etravirine ที่ baseline (การเปลี่ยนความไวต่อยาเทียบกับตัวอ้างอิง) สามารถทำนายผลในการต้านไวรัสได้ การประเมินอัตราการตอบสนองจาก baseline phenotype ของ etravirine แสดงในตารางด้านล่าง ค่า baseline phenotype เหล่านี้ขึ้นอยู่กับ การคัดเลือกกลุ่มประชากรในการศึกษา DUET-1 และ DUET-2 ไม่ได้แสดงถึง clinical susceptibility breakpoints ที่ชัดเจน ตัวเลขนี้ให้ข้อมูลทางคลินิกที่พบว่า มีแนวโน้มในการใช้อินเทลเลนซ์แล้วมีประสิทธิผลในต้านไวรัสเมื่อให้ยา etravirine ในกลุ่มที่เคยได้รับการรักษามาก่อน โดยดู pre-treatment susceptibility ต่อ etravirine

**การตอบสนองต่ออินเทลเลนซ์โดย baseline etravirine phenotype: ในประชากรจากข้อมูลรวมจากการศึกษา DUET โดยไม่รวม non-VF – ผู้ป่วยที่มีการใช้ ENF อีกครั้ง หรือไม่ใช้ ENF**

Baseline etravirine Phenotype (ช่วงของจำนวนเท่าของการเปลี่ยนแปลง)	ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SE) ของการเปลี่ยนแปลงในค่า viral load จาก baseline ที่สัปดาห์ที่ 48)		สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีจำนวนไวรัส น้อยกว่า 50 copies ต่อ มิลลิลิตร ที่ สัปดาห์ที่ 48 % (n/N)	
	อินเทลเลนซ์ + BR N = 400	ยาหลอก + BR N = 391	อินเทลเลนซ์ + BR N = 400 % (n/N)	ยาหลอก + BR N = 391 % (n/N)
ช่วงทั้งหมด	-2.37 (1.31)	-1.38 (1.49)	63% (253/400)	37% (145/391)
0 - ≤ 3	-2.58 (1.16)	-1.47 (1.46)	70% (188/267)	43% (112/262)
> 3 - ≤ 13	-2.20 (1.39)	-1.33 (1.57)	53% (39/74)	29% (22/77)
> 13	-1.64 (1.51)	-1.04 (1.46)	44% (26/59)	21% (11/52)

n = จำนวนผู้ป่วยที่พบ; N = จำนวนทั้งหมดของผู้ป่วย

จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาไม่นับผู้ป่วยที่หยุดการรักษาด้วยสาเหตุอื่นนอกเหนือจากภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) (ไม่รวม non-VF)

**คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์**

จากการศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของอินเทลเลนซ์ในอาสาสมัครผู้ใหญ่สุขภาพดีและในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่เคยได้รับการรักษามาก่อน พบว่าระดับยา etravirine ในร่างกายของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) มีค่าต่ำกว่าอาสาสมัครผู้ใหญ่สุขภาพดีเล็กน้อย

**ค่าประมาณทางเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรของ etravirine ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) (ข้อมูลรวมจากการศึกษา ระยะที่ 3 ที่สัปดาห์ที่ 48)\***

พารามิเตอร์	Etravirine 200 mg b.i.d. N = 575
<b>AUC<sub>12h</sub> (ng•h/mL)</b>	
ค่าเฉลี่ยเรขาคณิต ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	4522 ± 4710
ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	4380 (458-59084)
<b>C<sub>0h</sub> (ng/mL)</b>	
ค่าเฉลี่ยเรขาคณิต ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	297 ± 391
ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	298 (2-4852)

\* ผู้ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ทุกรายที่ได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาทางคลินิก ระยะที่ 3 ได้รับ darunavir/ritonavir ขนาด 600/100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นส่วนหนึ่งของ ยาสูตรพื้นฐาน ดังนั้นค่าประมาณของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แสดงในตาราง สามารถอธิบายการที่พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ etravirine ลดลงเนื่องจากการใช้อินเทลเลนซ์ร่วมกับ darunavir/ritonavir

หมายเหตุ: ค่ามัธยฐานของ EC<sub>50</sub> ที่ปรับด้วยการจับกับโปรตีนแล้ว สำหรับเซลล์ MT4 ที่ติดเชื้อ HIV-1/IIIB ในหลอดทดลอง = 4 ng/mL

### **การดูดซึมยา**

เนื่องจากไม่มี etravirine ในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จึงไม่ทราบค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของอินเทลเลนซ์ โดยทั่วไปพบความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมา ภายใน 4 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาพร้อมอาหาร ในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า การดูดซึมยาไม่ถูกรบกวนโดยการใช้ร่วมกับยาอื่นที่ให้โดยการรับประทาน เช่น ranitidine หรือ omeprazole ซึ่งเป็นยาที่เพิ่ม pH ในกระเพาะอาหาร

### **ผลของอาหารต่อการดูดซึมยา**

ปริมาณยา etravirine ในร่างกายมีค่าใกล้เคียงกันเมื่อได้รับอาหารมาตรฐานปกติ (561 กิโลแคลอรี) หรืออาหารที่มีไขมันสูงพลังงานสูง (1160 กิโลแคลอรี) เมื่อได้มีการทำการเปรียบเทียบ กับการรับประทานยาหลังรับประทานอาหารที่มีแคลอรีปกติ พบว่าระดับยา etravirine ในร่างกายลดลง 17% เมื่อรับประทานยาก่อนได้รับอาหารมาตรฐานปกติ และลดลง 20% หลังจากได้รับประทานครัวซองต์ หรือ ลดลง 51% เมื่อรับประทานยาขณะท้องว่าง ดังนั้น เพื่อให้มีการดูดซึมยาสูงสุดควรรับประทานยาอินเทลเลนซ์หลังอาหาร

### การกระจายยา

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า etravirine จับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณ 99.9% โดยจับกับอัลบูมินมากที่สุด (99.6%) และจับกับ  $\alpha$ -1-acid glycoprotein (97.06% - 99.02%) ส่วนการกระจายตัวของ etravirine ในอวัยวะอื่นๆ นอกเหนือจากในพลาสมา (เช่น ในน้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลัง สารคัดหลั่งจากอวัยวะสืบพันธุ์) ยังไม่มีการศึกษาประเมินในมนุษย์

### การเมแทบอลิซึมยา

การศึกษาในหลอดทดลองโดยใช้ microsomes จากตับมนุษย์ (HLMs) พบว่า etravirine ถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการ oxidative ด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 3A ในตับเป็นส่วนใหญ่และถูกเปลี่ยนแปลงด้วยกลุ่มเอนไซม์ CYP2C เป็นส่วนน้อยและตามด้วยกระบวนการ glucuronidation

### การกำจัดยา

เมื่อรับประทาน etravirine ที่ติดฉลากด้วยสารกัมมันตรังสี  $^{14}\text{C}$  พบสาร  $^{14}\text{C}$ -etravirine ในอุจจาระ 93.7% และปัสสาวะ 1.2% หลังจากกินยาพบ etravirine ในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง 81.2% ถึง 86.4% ในอุจจาระ และไม่พบในปัสสาวะ ค่าครึ่งชีวิตสุดท้ายในการกำจัดยา etravirine มีค่าประมาณ 30-40 ชั่วโมง

### ประชากรกลุ่มพิเศษ

#### **เด็กและวัยรุ่น**

เภสัชจลนศาสตร์ของ etravirine ในผู้ป่วยเด็ก กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา ไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะแนะนำขนาดยาในขณะนี้ (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – ขนาดยาและการบริหารยา*) **ผู้สูงอายุ**

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรพบว่าไม่มีความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่อายุระหว่าง 18-77 ปี (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – ขนาดยาและการบริหารยา* และ *ค่าเดือนและข้อควรระวัง*)

#### **เพศ**

เภสัชจลนศาสตร์ของเพศชายและเพศหญิงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยผู้ป่วยหญิงที่ศึกษามีจำนวนจำกัด

#### **เชื้อชาติ**

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรของ etravirine ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีพบว่าเชื้อชาติไม่มีผลต่อระดับยา etravirine

#### **ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง**

ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

การศึกษาโดยใช้สาร กัมมันตรังสี (radioactive)  $^{14}\text{C}$ -etravirine แสดงให้เห็นว่ามีการขับถ่ายยาทางปัสสาวะน้อยกว่า 1.2% ไม่พบยาในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะซึ่งทำให้คาดว่าใน ภาวะไตบกพร่องมีผลน้อยมากต่อการกำจัดยา etravirine

etravirine จับกับพลาสมาโปรตีนได้สูง จึงมีแนวโน้มอย่างมีนัยสำคัญว่ายาไม่สามารถกำจัดออกโดยการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) หรือการล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis) (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – ขนาดยาและการบริหารยา และ ค่าเดือนและข้อควรระวัง*)

#### **ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง**

etravirine ถูกเมแทบอลิซึมและกำจัดออกผ่านตับเป็นส่วนใหญ่ ในการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วย 8 รายที่มีภาวะตับบกพร่องระดับอ่อน (Child-Pugh score A) กับกลุ่มควบคุมแบบจับคู่ 8 ราย และผู้ป่วย 8 รายที่มีภาวะตับบกพร่องระดับปานกลาง (Child-Pugh score B) กับกลุ่มควบคุมแบบจับคู่ 8 ราย เมื่อให้ยาแบบ multiple dose ในผู้ป่วยภาวะตับบกพร่องระดับอ่อนถึงปานกลาง เกสัชจลนศาสตร์ของยาไม่มีการเปลี่ยนแปลง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา etravirine ในผู้ป่วยภาวะตับบกพร่องระดับอ่อนถึงปานกลาง ยังไม่ได้ทำการศึกษาอินเทิลเลนซ์ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะตับบกพร่องระดับรุนแรง (Child-Pugh score C) (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – ขนาดยาและการบริหารยา และ ค่าเดือนและข้อควรระวัง*)

#### **การติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี และ/หรือ ไวรัสตับอักเสบบี**

การวิเคราะห์เกสัชจลนศาสตร์ของประชากรในการศึกษา DUET-1 และ DUET-2 แสดงให้เห็นว่าค่าการกำจัดของอินเทิลเลนซ์ลดลงในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ/หรือ ไวรัสตับอักเสบบี จากข้อมูลด้านความปลอดภัยของยา (ดูหัวข้อ *ข้อมูลทางคลินิก – อาการไม่พึงประสงค์*) ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในคนไข้ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ/หรือ ไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย

#### **สตรีมีครรภ์และหลังคลอด**

ระดับยา etravirine ทั้งหมดในร่างกายโดยทั่วไป หลังจากรับประทานยาอินเทิลเลนซ์ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ที่เป็นส่วนหนึ่งของสูตรยาต้านรีโทรไวรัส ในระหว่างที่มีการตั้งครรภ์ มีค่าสูงกว่า ระยะหลังคลอด (ดูตารางด้านล่าง) ความแตกต่างของระดับของ unbound etravirine ในร่างกายมีค่าน้อยลง

ในผู้หญิงที่ได้รับยาอินเทิลเลนซ์ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง มีค่าเฉลี่ยของ  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  และ  $C_{min}$  ในระหว่างที่มีการตั้งครรภ์ มีค่าสูงกว่า ระยะหลังคลอด ในระหว่างไตรมาสที่ 2 และ 3 ของการตั้งครรภ์พบว่าค่าพารามิเตอร์เหล่านี้มีค่าคล้ายคลึงกัน



ผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของระดับยา etravirine ทั้งหมดในร่างกาย หลังจากรับประทาน ยาอินเทลเลนซ์ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ที่เป็นส่วนหนึ่งของสูตรยาต้านรีโทรไวรัส ในระหว่างการตั้งครกไตรมาสที่ 2 และ 3 และระยะหลังคลอด

เภสัชจลนศาสตร์ของ etravirine ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) (ค่ามัธยฐาน)	Etravirine ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หลังคลอด N=10	Etravirine ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ไตรมาสที่ 2 N=13	Etravirine ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ไตรมาสที่ 3 N=10 <sup>a</sup>
N	10	13	10 <sup>a</sup>
C <sub>min</sub> , ng/mL	269 ± 182 (284)	383 ± 210 (346)	349 ± 103 (371)
C <sub>max</sub> , ng/mL	569 ± 261 (528)	774 ± 300 (828)	785 ± 238 (694)
AUC <sub>12h</sub> , h*ng/mL	5004 ± 2521 (5246)	6617 ± 2766 (6836)	6846 ± 1482 (6028)

<sup>a</sup> n=9 สำหรับ AUC<sub>12h</sub>

ในผู้ป่วยแต่ละรายมีตัวควบคุมคือตัวผู้ป่วยเอง และทำการเปรียบเทียบภายในแต่ละบุคคล พบว่าค่า C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub> และ AUC<sub>12h</sub> สูงสุดมากกว่า 1.2, 1.4, และ 1.4 เท่าตามลำดับ ในระหว่างการตั้งครกไตรมาสที่ 2 เมื่อเปรียบเทียบกับหลังคลอด และ มากกว่า 1.1, 1.4 และ 1.2 เท่าตามลำดับ ในระหว่างการตั้งครกไตรมาสที่ 3 เมื่อเปรียบเทียบกับหลังคลอด

### ข้อมูลที่ไม่ใช่คลินิก

ข้อมูลพิษวิทยาของ etravirine จากการศึกษาในสัตว์ได้ทำการทดสอบในหนูเมาส์ หนูแรท กระต่าย และสุนัข ในหนูเมาส์อวัยวะเป้าหมายที่ศึกษาคือตับและระบบการแข็งตัวของเลือด ในหนูเมาส์เพศผู้ พบ hemorrhagic cardiomyopathy เข้าใจว่าเป็นผลจากการเกิดภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy) อย่างรุนแรงผ่านทางวิถีวิตามินเค (vitamin K pathway) ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับมนุษย์ ในหนูแรทอวัยวะเป้าหมาย คือ ตับ ต่อมธัยรอยด์และระบบการแข็งตัวของเลือด ระดับยาในร่างกายของหนูเมาส์มีผลเทียบเท่ากับในมนุษย์ ในขณะที่ในหนูแรทมีค่าต่ำกว่าที่ระดับการรักษาในขนาดยาที่แนะนำ ในสุนัขพบการเปลี่ยนแปลงที่ตับ ฤกษ์น้ำดี ที่ระดับยาสูงกว่า 8 เท่าของขนาดที่ใช้รักษาในมนุษย์ (ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง)

ในการศึกษาในหนูแรทไม่พบผลต่อการผสมพันธุ์หรือการเจริญพันธุ์เมื่อให้ยาอินเทลเลนซ์ในขนาดสูงถึง 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และระดับยาในร่างกายเทียบเท่ากับในมนุษย์เมื่อให้ยาในขนาดที่แนะนำในการรักษา ไม่พบรายงานการเกิดทารกวิรูปในหนูแรทที่ใช้ยา etravirine (ขนาด 1000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) และกระต่าย (ขนาด 375 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) ที่เทียบเท่ากับระดับในการรักษาในมนุษย์ ในการศึกษาเปรียบเทียบพัฒนาการก่อนและหลังตั้งครกในหนูแรทพบว่า etravirine ไม่มีผลต่อพัฒนาการของตัวอ่อน ในระหว่างให้นมหรือหลังหย่านมในขนาด 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมซึ่งเทียบเท่ากับขนาดที่แนะนำในการรักษาในมนุษย์

มีการประเมินการก่อกัมของ etravirine ที่ให้โดยการใส่สายยางผ่านปาก (oral gavage) ในหนูเมาส์ และหนูแรท เป็นเวลา 104 สัปดาห์ ขนาดยาต่อวันที่ให้หนูเมาส์ คือ 50 200 และ 400

มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และขนาดยาที่ให้หนูแรท คือ 70 200 และ 600 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม etravirine ไม่ก่อให้เกิดมะเร็งในหนูแรท และในหนูเมาส์เพศผู้ การเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งที่ตับ (hepatocellular adenomas และ carcinomas) พบได้ในหนูเมาส์เพศเมีย การให้ etravirine ไม่เป็นสาเหตุให้มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในอุบัติการณ์ของการเกิดเนื้องอกหรือมะเร็งอื่นใดในหนูเมาส์และหนูแรท สิ่งที่พบในเซลล์ตับของหนูเมาส์เพศเมียโดยทั่วไปพบเฉพาะในสัตว์แทะซึ่งสัมพันธ์กับการเหนี่ยวนำเอนไซม์ของตับและมีความสัมพันธ์กับมนุษย์อย่างจำกัด ในขนาดยาสูงสุดที่ไขทดสอบปริมาณยา etravirine ในระบบ (ค่า AUC) คือ 0.6 เท่า (หนูเมาส์) และระหว่าง 0.2 และ 0.7 เท่า (หนูแรท) สัมพันธ์กับค่าที่สังเกตพบในมนุษย์ที่ให้ในขนาดยาที่แนะนำในการใช้รักษา (200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง)

การทดสอบการกลายพันธุ์ในหลอดทดลอง (Ames reverse mutation assay) ให้ผลลบ การทดลองและดูการเปลี่ยนแปลงจากภาวะปกติของโครโมโซมในเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ของมนุษย์ และการทดลอง clastogenicity mouse lymphoma assay ในหลอดทดลองในภาวะที่มีและไม่มีสารกระตุ้นระบบการเผาผลาญ พบว่า etravirine ไม่ก่อให้เกิดการทำลายโครโมโซมในการทดสอบ micronucleolus ในร่างกายหนูเมาส์

### ข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชภัณฑ์

#### รายการสารปรุงแต่งยา

รูปแบบยา	สารปรุงแต่งยา
ยาเม็ดขนาด 200 มิลลิกรัม	Colloidal anhydrous silica Croscarmellose sodium Hypromellose Magnesium stearate Microcrystalline cellulose Silicified microcrystalline cellulose

#### ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มีข้อมูล

#### อายุของยา

ดูวันสิ้นอายุบนกล่อง

#### การเก็บรักษา

เก็บยาในขวด ปิดขวดให้แน่นเพื่อป้องกันความชื้น

เก็บถุงดูดความชื้นไว้ในขวด เก็บในที่ที่มีอุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส

เก็บให้พ้นจากสายตาและมือเด็ก

#### ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

ยาเม็ดอินเทลเลนซ์ขนาด 200 มิลลิกรัม บรรจุในขวดพลาสติกโพลีเอทิลีนที่มีความหนาแน่นสูง (HDPE) ภายในขวดจะบรรจุถุงดูดความชื้นจำนวน 3 ถุง ปิดด้วยฝาปิดโพลีโพรไพลีน (PP) แบบป้องกันเด็กเปิด (child resistant)

ความแรงของยาเม็ด	ขนาดบรรจุ (เม็ดต่อขวด)
200 มิลลิกรัม	60

**คำแนะนำการใช้ และการจัดการ [และการกำจัด]**

ไม่มีข้อกำหนดพิเศษ

**ผลิตโดย**

Janssen Cilag S.P.A., Latina ประเทศอิตาลี

**เลขทะเบียนตำรับยา**

1C 75/58 (NC)

**วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา**

วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาคั้งแรก: 24 กรกฎาคม 2558

**เอกสารกำกับยาแก้ไขเปลี่ยนแปลงล่าสุด**

14 พฤศจิกายน 2566 (CCDS V.21-Nov-2022)

**นำเข้าโดย**

บริษัท แจนเซน-ซีแลก จำกัด กรุงเทพฯ ประเทศไทย

หากต้องการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ ที่สงสัยเกิดจากการใช้ยา โปรดติดต่อบริษัทฯ ผ่านอีเมล [aepqjacth@its.jnj.com](mailto:aepqjacth@its.jnj.com)

หากท่านต้องข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ โปรดติดต่อบริษัทฯ ที่ [medinfosea@its.jnj.com](mailto:medinfosea@its.jnj.com)

**คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข**

ยานี้อาจเป็นพิษร้ายแรงต่อตับ