

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INTELENCE 25 mg таблетки
INTELENCE 100 mg таблетки
INTELENCE 200 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

INTELENCE 25 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 25 mg етравирин (etravirine).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 40 mg лактоза (като монохидрат).

Всяка таблетка съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.е. практически не съдържа натрий.

INTELENCE 100 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 100 mg етравирин (etravirine).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 160 mg лактоза (като монохидрат).

Всяка таблетка съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.е. практически не съдържа натрий.

INTELENCE 200 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 200 mg етравирин (etravirine).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.е. практически не съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

INTELENCE 25 mg таблетки

Таблетка

Бяла до почти бяла, овална таблетка с делителна черта, с вдлъбнато релефно означение "TMC" от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

INTELENCE 100 mg таблетки

Таблетка

Бяла до почти бяла, овална таблетка, с вдлъбнато релефно означение "T125" от едната страна и "100" от другата страна.

INTELENCE 200 mg таблетки

Таблетка

Бяла до почти бяла, двойноизпъкнала, продълговата таблетка, с вдлъбнато релефно означение “T200” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

INTELENCE, в комбинация с потенциран протеазен инхибитор и други антиретровирусни лекарствени продукти, е показан за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1) при възрастни пациенти, на които вече е прилагано антиретровирусно лечение и при педиатрични пациенти над 2-годишна възраст, на които вече е прилагано антиретровирусно лечение (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

INTELENCE трябва винаги да се дава в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти.

Възрастни

Препоръчителната доза етравирин за възрастни е 200 mg (една таблетка от 200 mg или две таблетки от 100 mg), приемани перорално два пъти дневно, след хранене (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация (от 2 до под 18 години)

Препоръчителната доза етравирин за педиатрични пациенти (от 2 до по-малко от 18 години и с тегло минимум 10 kg) зависи от телесното тегло (вж. таблицата по-долу). Таблетката(ите) INTELENCE трябва да се приемат перорално след хранене (вж. точка 5.2).

Таблица 1: Препоръчителна доза етравирин за педиатрични пациенти на възраст от 2 до по-малко от 18 години

Телесно тегло	Доза	Таблетки
≥ 10 до < 20 kg	100 mg два пъти дневно	4 таблетки от 25 mg два пъти дневно или 1 таблетка от 100 mg два пъти дневно
≥ 20 до < 25 kg	125 mg два пъти дневно	5 таблетки от 25 mg два пъти дневно или 1 таблетка от 100 mg и 1 таблетка от 25 mg два пъти дневно
≥ 25 до < 30 kg	150 mg два пъти дневно	6 таблетки от 25 mg два пъти дневно или 1 таблетка от 100 mg и 2 таблетки от 25 mg два пъти дневно
≥ 30 kg	200 mg два пъти дневно	8 таблетки от 25 mg два пъти дневно или 2 таблетки от 100 mg два пъти дневно или 1 таблетка от 200 mg два пъти дневно

Пропусната доза

Ако пациентът пропусне доза INTELENCE до 6 часа след обичайното време на прием, трябва да я приеме след хранене, колкото е възможно по-скоро и след това да приеме следващата доза в обичайното определено време. Ако пациентът пропусне доза повече от 6 часа след обичайното време на прием, не трябва да приема пропуснатата доза, а просто да продължи по обичайната схема на прилагане.

Ако пациентът повърне в рамките на 4 часа след приема на лекарството, трябва възможно най-скоро да се приеме друга доза INTELENCE след хранене. Ако пациентът повърне повече от

4 часа след приема на лекарството, не трябва да взема друга доза до следващото обичайно определено време.

Старческа възраст

Информацията за употреба на INTELENCE при пациенти > 65 години е ограничена (вж. точка 5.2), поради което трябва да се прилага с повишено внимание при тази възрастова група.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh) не се предлага адаптиране на дозата. INTELENCE трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на етравирин не е проучена при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh). Следователно INTELENCE не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане не се налага адаптиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация (под 2-годишна възраст)

INTELENCE не трябва да се използва при деца под 2-годишна възраст. Наличните понастоящем данни за деца между 1 и 2 години са описани в точка 4.8, 5.1 и 5.2 и те показват, че ползите не надхвърлят рисковете в тази възрастова група. Липсват данни при деца на възраст под 1 година.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Пациентите трябва да се инструктират да гълтат таблетките цели с течност, например вода. Пациентите, които не могат да преглътнат таблетката цяла, могат да я разтворят в чаша вода (вж. точка 4.4).

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с елбасвир/гразопревир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

INTELENCE трябва оптимално да се комбинира с други антиретровирусни средства, които проявяват активност срещу вируса на пациента (вж. точка 5.1).

Понижаване на вирусологичния отговор към етравирин се наблюдава при пациенти, носители на вирусни щамове с 3 или повече от следните мутации V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V и G190A/S (вж. точка 5.1).

Заклученията относно значимостта на отделни мутации или мутационни модели подлежат на промяна при получаване на допълнителни данни и винаги се препоръчва да се консултирате с настоящите интерпретационни системи за анализ на резултатите от теста за резистентност.

Липсват други данни, освен тези за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ (вж.точка 4.5), когато етравирин се комбинира с ралтегравир или маравирок.

Тежки кожни реакции и реакции на свръхчувствителност

За етравирин са докладвани тежки кожни нежелани реакции. В клиничните изпитвания рядко (< 0,1%) е докладвано за синдрома на Stevens-Johnson и еритема мултиформе. Лечението с INTELENCE трябва да се прекрати, ако се развият тежки кожни реакции.

Клиничните данни са ограничени и не може да се изключи повишен риск от кожни реакции при пациенти с анамнеза за свързани с NNRTI (ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза) кожни реакции. При такива пациенти се изисква повишено внимание, особено в случай на анамнеза за тежка кожна лекарствена реакция.

Случаи на тежки синдроми на свръхчувствителност, включително лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и ТЕН (токсична епидермална некролиза), понякога с летален край, са били докладвани при употребата на етравирин (вж. точка 4.8). DRESS синдромът се характеризира с обрив, повишена температура, еозинофилия и системни усложнения (включително, но не само тежък обрив или обрив, придружен с висока температура, общо неразположение, умора, болки в мускулите или ставите, мехури, орални лезии, конюнктивит, хепатит и еозинофилия). Времето до появата обикновено е около 3-6 седмици и изходът в повечето случаи е благоприятен при преустановяване на приема и след започване на лечение с кортикостероиди.

Пациентите трябва да бъдат информирани да потърсят лекарска помощ, ако се появят тежък обрив или реакции на свръхчувствителност. Пациентите, които са с диагностицирана реакция на свръхчувствителност, докато са на лечение, трябва да преустановят приема на INTELENCE веднага.

Забавеното прекратяване на лечението с INTELENCE, след появата на тежък обрив, може да доведе до животозастрашаваща реакция.

Пациенти, които са спрели лечението поради реакции на свръхчувствителност, не трябва да подновяват лечението с INTELENCE.

Обрив

Съобщават се случаи на обрив при употребата на етравирин. Най-често обривът е лек до умерен, възниква на втората седмица от терапията и рядко се среща след седмица 4. Обривът обикновено се самоограничава и като цяло отшумява в рамките на 1-2 седмици при продължаване на терапията. Когато предписват INTELENCE на жени, лекарите трябва да знаят, че честотата на обриви е по-висока при жени (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

При деца, които не могат да глътнат таблетката(ите) цяла(цели), тя(те) може да се разтворят в течност. Това трябва да се има предвид само ако детето е в състояние да приеме цялата доза, съдържаща се в таблетката(ите), с течността (вж. точка 4.2 и 6.6). Значението на приемането на цялата доза трябва да се обясни на детето и лицето, което се грижи за него, за да се избегне твърде ниска експозиция и липса на вирусологичен отговор. В случай на съмнение, че детето ще приеме цялата доза, съдържаща се в таблетката(ите), диспергирана(и) в течността, трябва да се помисли за лечение с друг антиретровирусен продукт.

Старческа възраст

Опитът при гериатрични пациенти е ограничен: при проучвания Фаза III, 6 пациенти на възраст 65 години или повече и 53 пациенти на възраст между 56 и 64 години са приемали етравирин. Видът и честотата на нежеланите реакции при пациенти на възраст > 55 години са сходни с тези при по-млади пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бременност

Като се има предвид повишената експозиция на етравирин по време на бременност, трябва да се обръща специално внимание при тези бременни пациентки, при които са необходими съпътстващи лекарствени продукти или имат съпътстващи заболявания, които могат допълнително да повишат експозицията на етравирин.

Пациенти със съпътстващи заболявания

Чернодробно увреждане

Етравирин се метаболизира и елиминира главно чрез черния дроб и се свързва във висока степен с плазмените протеини. Могат да се очакват ефекти от експозицията на несвързаното лекарство (не са проучени) и затова се препоръчва повишено внимание при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Няма проучвания на етравирин при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh) и затова употребата му не се препоръчва при тази група пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

Коинфекция с HBV (хепатит В вирус) или HCV (хепатит С вирус)

Трябва да се прояви повишено внимание при пациенти, едновременно инфектирани с вирусите на хепатит В или С, поради ограничените налични данни понастоящем. Не е изключен потенциално увеличен риск от повишение на чернодробните ензими.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти, с тежка имунна недостатъчност към момента на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която да доведе до сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци след започването на КАРТ. Съответни примери са ретинит, причинен от цитомегаловирус, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции, и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценени и ако се налага да бъде назначено лечение

В условията на имунна реактивация се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.8).

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се смята за многофакторна (включително употреба на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесната маса), случаи на остеонекроза се съобщават най-вече при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или продължително приложение на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат съветвани да търсят лекарска консултация, ако изпитват ставни болки, скованост на ставите или затруднения при движение.

Взаимодействие с лекарствени продукти

Не се препоръчва комбиниране на етравирин с типранавир/ритонавир, поради изразено фармакокинетично взаимодействие (76% намаляване на AUC на етравирин), както и значително намаляване на вирусологичния отговор към етравирин.

Комбинацията на етравирин с даклатасвир, атазанавир/кобицистат или дарунавир/кобицистат не се препоръчва (вж. точка 4.5).

За допълнителна информация относно взаимодействия с лекарствени продукти вижте точка 4.5.

Непоносимост към лактоза и лактазен дефицит

INTELENCE 25 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 40 mg лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

INTELENCE 100 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 160 mg лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, които повлияват експозицията на етравирин

Етравирин се метаболизира чрез CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19, с последващо глюкурониране на метаболитите от уридин дифосфат глюкуронилтрансфераза (UDPGT). Лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4, CYP2C9 или CYP2C19, могат да увеличат клирънса на етравирин, с последващо понижаване на плазмените концентрации на етравирин. Едновременното приложение на етравирин и лекарствени продукти, които инхибират CYP3A4, CYP2C9 или CYP2C19, може да понижи клирънса на етравирин и да доведе до повишаване на плазмените концентрации на етравирин.

Лекарствени продукти, които се повлияват от употребата на етравирин

Етравирин е слаб индуктор на CYP3A4. Едновременно приложение на етравирин с лекарствени продукти, основно метаболизирани чрез CYP3A4, може да доведе до понижаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти, което може да намали или съкрати техния терапевтичен ефект.

Етравирин е слаб инхибитор на CYP2C9 и CYP2C19. Също така етравирин е слаб инхибитор на Р-гликопротеина. Едновременно приложение с лекарствени продукти, основно метаболизирани чрез CYP2C9 или CYP2C19 или транспортирани от Р-гликопротеина, може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти, което може да засили или удължи техния терапевтичен ефект, или да измени техния профил на нежелани събития.

Известни и теоретични взаимодействия с избрани антиретровирусни средства и не-антиретровирусни лекарствени продукти са изброени в таблица 2. Таблицата не е изчерпателна.

Таблица на взаимодействията

Взаимодействията между етравирин и едновременно прилагани лекарствени продукти са изброени в таблица 2 (нарастването е означено с “↑”, намалението с “↓”, отсъствието на промяна с “↔”, не е определено с „НО”, доверителният интервал с „ДИ”).

Таблица 2: Взаимодействия и препоръки за дозировка с други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху лекарствените нива Средно отношение на най-малките квадрати (90% ДИ; 1,00 = Без ефект)	Препоръки относно едновременно приложение
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ		
Антиретровирусни		
<i>NRTIs</i>		
Диданозин 400 mg веднъж дневно	<u>диданозин</u> AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C _{min} HO C _{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>етравирин</u> AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C _{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) C _{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Не се наблюдава значителен ефект върху фармакокинетичните параметри на диданозин и етравирин. INTELENCE и диданозин могат да се употребяват без адаптиране на дозата.
Тенофовир дизопроксил 245 mg веднъж дневно ^б	<u>тенофовир</u> AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C _{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) C _{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) <u>етравирин</u> AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C _{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) C _{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Не се наблюдава значителен ефект върху фармакокинетичните параметри на тенофовир и етравирин. INTELENCE и тенофовир могат да се употребяват без адаптиране на дозата.
Други NRTIs	Не е проучено, но не се очакват лекарствени взаимодействия на базата на първичния ренален път на елиминиране за други NRTIs (напр. абакавир, емтрицитабин, ламивудин, ставудин и зидовудин).	INTELENCE може да се употребява с тези NRTIs без адаптиране на дозата.
<i>NNRTIs</i>		
Ефавиренц Невирапин Рилпивириин	Не се наблюдава полза от комбиниране на два NNRTIs. Едновременна употреба на етравирин с ефавиренц или невирапин може да причини значително понижение на плазмената концентрация на етравирин и намаляване на терапевтичния ефект на етравирин. Едновременната употреба на етравирин с рилпивириин може да причини понижение на плазмената концентрация на рилпивириин и намаляване на терапевтичния ефект на рилпивириин.	Не се препоръчва едновременна употреба на INTELENCE с други NNRTIs.
<i>HIV Протеазни инхибитори (PIs) - Непотенцирани (т.е. без едновременна употреба на ниска доза ритонавир)</i>		
Индинавир	Едновременната употреба на етравирин с индинавир може да причини значително понижение на плазмената концентрация на индинавир и намаляване на терапевтичния ефект на индинавир.	Не се препоръчва едновременна употреба на INTELENCE с индинавир.
<i>HIV PIs - Потенцирани с ниска доза ритонавир</i>		
Атазанавир/ритонавир 300/100 mg веднъж дневно	<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>етравирин</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C _{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) C _{max} ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE и атазанавир/ритонавир могат да се употребяват без адаптиране на дозата.

Дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно	<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>етравирин</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C _{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) C _{max} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE и дарунавир/ритонавир могат да се употребяват без адаптиране на дозата. (вж.точка 5.1).
Фозампренавир/ ритонавир 700/100 mg два пъти дневно	<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>етравирин</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Ампренавир/ритонавир и фозампренавир/ритонавир могат да изискват намаляване на дозата при едновременна употреба с INTELENCE. За намаляване на дозата може да се използва пероралният разтвор.
Лопинавир/ритонавир (таблети) 400/100 mg два пъти дневно	<u>лопинавир</u> AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C _{min} ↓ 0,80 (0,73-0,88) C _{max} ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>етравирин</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C _{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) C _{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE и лопинавир /ритонавир могат да се употребяват без адаптиране на дозата.
Саквинавир/ ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно	<u>саквинавир</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C _{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) C _{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>етравирин</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C _{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE и саквинавир /ритонавир могат да се употребяват без адаптиране на дозата.
Типранавир/ритонавир 500/200 mg два пъти дневно	<u>типранавир</u> AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C _{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) C _{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>етравирин</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C _{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C _{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Не се препоръчва едновременна употреба на типранавир/ритонавир и INTELENCE (вж.точка 4.4).
<i>HIV PIs - Потенцирани с кобицистат</i>		
Атазанавир/кобицистат Дарунавир/кобицистат	Не е проучено. Едновременното приложение на етравирин с атазанавир/кобицистат или дарунавир/кобицистат може да понижи плазмените концентрации на PI и/или на кобицистат, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност.	Едновременното приложение на INTELENCE с атазанавир/кобицистат или дарунавир/кобицистат не се препоръчва.

<i>CCR5 - Антагонисти</i>		
Маравирок 300 mg два пъти дневно Маравирок/дарунавир/ритонавир 150/600/100 mg два пъти дневно	<u>маравирок</u> AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C_{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) C_{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) <u>етравинин</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C_{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) eC_{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>маравирок*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57-3,74) C_{min} ↑ 5,27 (4,51-6,15) C_{max} ↑ 1,77 (1,20-2,60) * сравнено с маравирок 150 mg два пъти дневно	Препоръчителната доза за маравирок, когато е комбиниран с INTELENCE и с PI), е 150 mg два пъти дневно, с изключение на фозампренавир/ритонавир, които не се препоръчват с маравирок. Не е необходимо адаптиране на дозата за INTELENCE. Вж. точка 4.4
<i>Fusion-инхибитори</i>		
Енфувитрид 90 mg два пъти дневно	<u>етравинин*</u> AUC ↔^a C_{0h} ↔^a Концентрацията на енфувитрид не е проучена и не се очаква ефект. * базирано на популационни фармакокинетични анализи	Не се очаква взаимодействие за INTELENCE или енфувитрид, при едновременно приложение.
<i>Инхибитори на трансфера на интегразната верига</i>		
Долутегравир 50 mg веднъж дневно Долутегравир + дарунавир/ритонавир 50 mg веднъж дневно + 600/100 mg два пъти дневно Долутегравир + лопинавир/ритонавир 50 mg веднъж дневно + 400/100 mg два пъти дневно	<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>етравинин</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a <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>етравинин</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a <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>етравинин</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a	Етравинин значително намалява плазмените концентрации на долутегравир. Ефектът на етравинин върху плазмените концентрации на долутегравир намалява при едновременно приложение на дарунавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир, и се очаква да бъде намален и от атазанавир/ритонавир. INTELENCE трябва да се използва заедно с долутегравир само при едновременно приложение с атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, или лопинавир/ритонавир. Тази комбинация може да се използва без адаптиране на дозата.
Ралтегравир 400 mg два пъти дневно	<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>етравинин</u> AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C_{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) C_{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE и ралтегравир могат да се употребяват без адаптиране на дозата.

АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дигоксин 0,5 mg единична доза	<u>ДИГОКСИН</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C _{min} НО C _{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE и дигоксин могат да се употребяват без адаптиране на дозата. Препоръчва се нивата на дигоксин да се мониторира, когато дигоксин се комбинира с INTELENCE.
Амиодарон Бепридил Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (системен) Мексилетин Пропафенон Хинидин	Не е проучено. Очаква се INTELENCE да понижи плазмената концентрация на тези антиаритмични.	Препоръчва се повишено внимание, а за антиаритмичните средства е препоръчително наблюдение на терапевтичната концентрация, ако е възможно, когато се употребяват едновременно с INTELENCE.
АНТИБИОТИЦИ		
Азитромицин	Не е проучено. На базата на пътя на жлъчното елиминиране на азитромицин не се очакват лекарствени взаимодействия между азитромицин и INTELENCE.	INTELENCE и азитромицин могат да се употребяват без адаптиране на дозата.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно	<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>етравири</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C _{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C _{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Експозицията на кларитромицин се намалява от етравири; концентрациите на активния метаболит 14-ОН-кларитромицин обаче са повишени. Тъй като 14-ОН- кларитромицин има намалена активност спрямо комплекса <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), цялостната активност срещу патогена може да се измени; следователно алтернативи на кларитромицин трябва да се имат предвид при лечението на MAC.
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Варфарин	Не е проучено. Очаква се етравири да повиши плазмената концентрация на варфарин.	Препоръчва се международното нормализирано съотношение (INR) да се наблюдава, когато варфарин се комбинира с INTELENCE.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Не е проучено. Карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин се очаква да понижат плазмената концентрация на етравири.	Не се препоръчва комбиниране.
АНТИМИКОТИЦИ		
Флуконазол 200 mg веднъж дневно	<u>флуконазол</u> AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C _{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) C _{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) <u>етравири</u> AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C _{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) C _{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE и флуконазол могат да се употребяват без адаптиране на дозата.

Итраконазол Кетоконазол Позаконазол	Не е проучено. <u>Позаконазол</u> е мощен инхибитор на CYP3A4 и може да увеличи плазмените концентрации на етравирина. <u>Итраконазол</u> и <u>кетоконазол</u> са мощни инхибитори, а също и субстрати на CYP3A4. Едновременното системно приложение на итраконазол или кетоконазол и етравирин може да увеличи плазмените концентрации на етравирин. В същото време плазмените концентрации на итраконазол или кетоконазол могат да се понижат от етравирин.	INTELENCE и тези антимикотици могат да се употребяват без адаптиране на дозата.
Вориконазол 200 mg два пъти дневно	<u>вориконазол</u> AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C _{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) C _{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) <u>етравирин</u> AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C _{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) C _{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)	INTELENCE и вориконазол могат да се употребяват без адаптиране на дозата.
АНТИМАЛАРИЙНИ СРЕДСТВА		
Артемизинин/ Лумефантрин 80/480 mg, 6 дози на 0, 8, 24, 36, 48 и 60 час	<u>артемизинин</u> AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C _{min} ↓ 0,82 (0,67-1,01) C _{max} ↓ 0,72 (0,55-0,94) <u>дихидроартемизинин</u> AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C _{min} ↓ 0,83 (0,71-0,97) C _{max} ↓ 0,84 (0,71-0,99) <u>лумефантрин</u> AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C _{min} ↔ 0,97 (0,83-1,15) C _{max} ↔ 1,07 (0,94-1,23) <u>етравирин</u> AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C _{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C _{max} ↔ 1,11 (1,06-1,17)	При едновременно приложение на INTELENCE и артемизинин/лумефантрин се препоръчва стриктно проследяване на антималарийния отговор, тъй като значим спад в експозицията на артемизинин и на активния му метаболит дихидроартемизинин може да доведе до намаляване на антималарийната ефикасност. Не се налага адаптиране на дозата на INTELENCE.
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифампицин Рифапентин	Не е проучено. Очаква се рифампицин и рифапентин да понижат плазмената концентрация на етравирин. INTELENCE трябва да се употребява в комбинация с потенциран PI. Рифампицин е противопоказан в комбинация с потенцирани PIs.	Не се препоръчва комбиниране.

Рифабутин 300 mg веднъж дневно	Със свързан потенциран протеазен инхибитор: Не е провеждано проучване за лекарствени взаимодействия. Въз основа на исторически данни, може да се очаква понижаване на експозицията на етравирин, докато за рифабутин и по-конкретно за 25-О-дезацетил-рифабутин може да се очаква повишаване на експозицията. Без свързан потенциран протеазен инхибитор (извън препоръчаното показание за етравирин): <u>рифабутин</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C_{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) C_{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03) <u>25-О-дезацетил-рифабутин</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C_{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) C_{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00) <u>етравирин</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C_{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) C_{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)	Комбинацията от INTELENCE с потенциран протеазен инхибитор и рифабутин, трябва да се употребява с повишено внимание поради риска от понижаване на експозицията на етравирин и риска от повишаване на експозициите на рифабутин и 25-О-дезацетил-рифабутин. Препоръчва се да се следи стриктно за вирусологичен отговор и за нежелани реакции, свързани с рифабутин. Моля, при адаптиране на дозата на рифабутин да се използва информацията за продукта на свързания усилен протеазен инхибитор.
БЕНЗОДИАЗЕПИНИ		
Диазепам	Не е проучено. Очаква се етравирин да повиши плазмената концентрация на диазепам.	Трябва да се обмислят алтернативи на диазепам.
КОРТИКОСТЕРОИДИ		
Дексаметазон (системен)	Не е проучено. Очаква се дексаметазон да понижи плазмената концентрация на етравирин.	Системен дексаметазон трябва да се използва с повишено внимание или трябва да се имат предвид алтернативи, особено за дългосрочно приложение.
КОНТРАЦЕПТИВИ НА БАЗАТА НА ЕСТРОГЕНИ		
Етинилестрадиол 0,035 mg веднъж дневно Норетиндрон 1 mg веднъж дневно	<u>етинилестрадиол</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C_{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) C_{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) <u>норетиндрон</u> AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C_{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) C_{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) <u>етравирин</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a	Комбинацията от контрацептиви на базата на естрогени и/или прогестерон и INTELENCE може да се употребява без адаптиране на дозата.
АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА С ДИРЕКТНО ДЕЙСТВИЕ ВЪРХУ ВИРУСА НА ХЕПАТИТ С (HCV)		
Рибавирин	Не е проучено, но не се очакват лекарствени взаимодействия на базата на реналния път на елиминиране на рибавирин.	Комбинацията от INTELENCE и рибавирин може да се употребява без адаптиране на дозата.
Даклатасвир	Не е проучено. Едновременно приложение на етравирин с даклатасвир може да понижи концентрациите на даклатасвир.	Едновременно приложение на INTELENCE и даклатасвир не се препоръчва.

Елбасвир/гразопреви р	Не е проучено. Едновременното приложение на етравирин с елбасвир/гразопреви може да понижи концентрациите на елбасвир и гразопреви, което води до намаляване на терапевтичния ефект на елбасвир/гразопреви.	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3).
РАСТИТЕЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не е проучено. Очаква се жълтият кантарион да понижи плазмената концентрация на етравирин.	Не се препоръчва комбиниране.
HMG Co-A РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ		
Аторвастатин 40 mg веднъж дневно	<u>аторвастатин</u> AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C _{min} HO C _{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-ОН- аторвастатин</u> AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C _{min} HO C _{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>етравирин</u> AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	Комбинацията от INTELENCE и аторвастатин може да се прилага без адаптиране на дозата, обаче дозата на аторвастатин може да се наложи да бъде променена, въз основа на клиничния отговор.
Флувастатин Ловастатин Правастатин Розувастатин Симвастатин	Не е проучено. Не се очаква взаимодействие между <u>правастатин</u> и етравирин. <u>Ловастатин</u> , <u>розувастатин</u> и <u>симвастатин</u> са субстрати на CYP3A4 и едновременна употреба с етравирин може да доведе до пониска плазмена концентрация на HMG Co-A редуктазния инхибитор. <u>Флувастатин</u> и <u>розувастатин</u> се метаболизират чрез CYP2C9 и едновременна употреба с етравирин може да доведе до по-висока плазмена концентрация на HMG Co-A редуктазния инхибитор.	Може да се наложи адаптиране на дозата на тези HMG Co-A редуктазни инхибитори.
H₂-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Ранитидин 150 mg два пъти дневно	<u>етравирин</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C _{min} HO C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE може да се употребява едновременно с H ₂ -рецепторни антагонисти без адаптиране на дозата.
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус	Не е проучено. Очаква се етравирин да понижи плазмената концентрация на циклоспорин, сиролимус и такролимус.	Едновременна употреба със системни имunosупресори трябва да се извършва с повишено внимание, защото плазмената концентрация на циклоспорин, сиролимус и такролимус може да бъде повлияна, когато тези лекарства се употребяват едновременно с INTELENCE.

НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метадон Индивидуален дозов обхват от 60 mg до 130 mg веднъж дневно	<u>R(-) метадон</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) <u>S(+)</u> метадон AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C _{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) C _{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>етравирин</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Не се налагат промени в дозировката на метадона, въз основа на клиничния статус по време или след периода на едновременно приложение на INTELENCE.
ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА ТИП 5 (PDE-5)		
Силденафил 50 mg единична доза Тадалафил Варденафил	<u>силденафил</u> AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C _{min} HO C _{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-дезметил- силденафил</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C _{min} HO C _{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Едновременна употреба на инхибитори на PDE-5 с INTELENCE, може да наложи адаптиране на дозата на инхибитора на PDE-5, за постигане на желания клиничен ефект.
ИНХИБИТОРИ НА ТРОМБОЦИТНАТА АГРЕГАЦИЯ		
Клопидогрел	<i>In vitro</i> данни показват, че етравирин има инхибиторни свойства върху CYP2C19. Следователно е възможно, етравирин да може да инхибира метаболизма на клопидогрел до неговия активен метаболит, чрез такова инхибиране на CYP2C19 <i>in vivo</i> . Клиничното значение на това взаимодействие не е доказано.	Като предпазна мярка, е препоръчително едновременна употреба на етравирин и клопидогрел да не бъде предписвана.
ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
Омепразол 40 mg веднъж дневно	<u>етравирин</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C _{min} HO C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE може да се прилага едновременно с инхибитори на протонната помпа без адаптиране на дозата.
СЕЛЕКТИВНИ ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНОТО ЗАХВАЩАНЕ НА СЕРОТОНИНА (SSRIs)		
Пароксетин 20 mg веднъж дневно	<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>етравирин</u> AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) C _{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE може да се прилага едновременно с пароксетин без адаптиране на дозата.

^a Сравнението е базирано на историческа контрола.

^b Проучването е проведено с тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно.

Забележка: В проучвания за взаимодействия от типа "лекарство-лекарство" са използвани различни форми и/или дози на етравирин, които водят до сходни експозиции и следователно взаимодействия, валидни за една форма, са валидни и за другата.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са проведени само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като общо правило, когато се решава да се използват антиретровирусни средства за лечението на HIV инфекция при бременни жени и съответно за намаляване на риска от вертикално предаване на HIV на новороденото, данните от животни, както и клиничният опит при бременни жени трябва да се вземат под внимание, за да се определи безопасността за плода.

Преминаване през плацентата е наблюдавано при бременни плъхове, но не е известно дали етравирин преминава през плацентата и при бременни жени. Изследванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Въз основа на данните при животни, рискът от малформации е малко вероятен при хора. Клиничните данни не пораждат съображения за безопасност, но са много ограничени.

Кърмене

Етравирин се екскретира в кърмата при хора.

Поради възможността за нежелани събития при кърмачетата жените трябва да се инструктират да не кърмят, ако получават INTELENCE. Препоръчва се жени, заразени с HIV, да не кърмят с цел да се избегне предаването на HIV.

Фертилитет

Липсват данни при хора за ефекта на етравирин върху фертилитета. При плъхове, няма ефект върху чифтосването и фертилитета при лечение с етравирин (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

INTELENCE повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Не са провеждани проучвания на ефектите на INTELENCE върху способността за шофиране или работа с машини. Нежелани реакции като сънливост и вертиго се съобщават при пациенти, лекувани с етравирин, и трябва да се имат предвид при оценката на способността на пациента да шофира или да използва машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Най-честите (честота $\geq 10\%$) нежелани реакции от всички степени на тежест, съобщени за етравирин, са обрив, диария, гадене и главоболие. В проучванията Фаза III процентът на прекъсване, вследствие на каквато и да е нежелана реакция е 7,2% при пациенти, получаващи етравирин. Най-честата нежелана реакция, водеща до прекъсване, е обрив.

Обобщена таблица на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, които са съобщени при пациенти, лекувани с етравирин, са обобщени в Таблица 3. Нежеланите реакции са изброени по системно-органи класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 3: Нежелани реакции, наблюдавани с етравирин в клиничните изпитвания и при пост-маркетинговия опит

Системо-органични класове (СОК)	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	чести	тромбоцитопения, анемия, понижен брой неутрофили
	нечести	намален брой бели кръвни клетки
Нарушения на имунната система	чести	лекарствена свръхчувствителност
	нечести	синдром на имунна реактивация
Нарушения на метаболизма и храненето	чести	захарен диабет, хипергликемия, хиперхолестеролемия, повишени липопротеини с ниска плътност (LDL), хипертриглицеридемия, хиперлипидемия, дислипидемия, анорексия
Психични нарушения	чести	тревожност, инсомния, нарушения на съня
	нечести	състояние на объркване, дезориентация, кошмари, нервност, абнормни сънища
Нарушения на нервната система	много чести	главоболие
	чести	периферна невропатия, парестезия, хипоестезия, амнезия, сомнолентност
	нечести	конвулсия, синкоп, тремор, хиперсомния, нарушение на вниманието
Нарушения на очите	чести	замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта	нечести	световъртеж
Сърдечни нарушения	чести	миокарден инфаркт
	нечести	предсърдно мъждене, стенокардия
Съдови нарушения	чести	хипертония
	редки	хеморагичен инсулт ^a
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	задух при усилие
	нечести	бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	много чести	диария, гадене
	чести	гастроезофагеална рефлуксна болест, повръщане, коремна болка, подуване на корема, флатуленция, гастрит, констипация, сухота в устата, стоматит, повишена липаза, повишена амилаза в кръвта
	нечести	панкреатит, хематемеза, гадене
Хепатобилиарни нарушения	чести	повишена аланин аминотрансфераза (ALT), повишена аспартат аминотрансфераза (AST)
	нечести	хепатит, чернодробна стеатоза, цитолитичен хепатит, хепатомегалия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	много чести	обрив
	чести	нощни изпотявания, суха кожа, сърбеж
	нечести	ангионевротичен оток ^a , подуване на лицето, хиперхидроза
	редки	синдром на Stevens-Johnson ^a , еритема мултиформе ^a
	много редки	токсична епидермална некролиза ^a , DRESS ^b
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	чести	бъбречна недостатъчност, повишен креатинин в кръвта

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	нечести	гинекوماстия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести	умора
	нечести	мудност

^a Тези нежелани реакции са наблюдавани в клинични изпитвания, различни от DUET-1 и DUET-2.

^b Тези нежелани реакции са установени при постмаркетинговия опит с етравирин.

Описание на отделни нежелани лекарствени реакции

Обрив

Обривът е най-често лек до умерен, обикновено макулозен до макулопапулозен или еритематозен, възниква предимно през втората седмица на терапия и се появява нечесто след седмица 4. В повечето случаи обривът се самоограничава и обикновено отзвучава до 1-2 седмици при продължаване на терапията (вж. точка 4.4). Честотата на обривите е по-висока при жените в сравнение с мъжете в рамките с етравирин в клиничните изпитвания DUET (обрив $\geq$ степен 2 се съобщава при 9/60 [15,0%] жени спрямо 51/539 [9,5%] мъже; преустановяване на лечението поради обрив се съобщава при 3/60 [5,0%] жени спрямо 10/539 [1,9%] мъже) (вж. точка 4.4). Няма полова разлика в тежестта или преустановяване на лечението поради обрив. Клиничните данни са ограничени и не може да се изключи повишен риск от кожни реакции при пациенти с анамнеза за кожна реакция, свързана с NNRTI (вж. точка 4.4).

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивация

При HIV инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност, към момента на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче времето до настъпването им, което се съобщава, е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщени са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължително приложение на комбинирана антиретровирусна терапия. Честотата на тези случаи е неизвестна (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация (от 1 до по-малко от 18 години)

Оценката на безопасността при децата и юношите се основава на две клинични изпитвания с по едно рамо. PIANO (TMC125-C213) е клинично изпитване фаза II, при което 101 инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти, лекувани преди това с антиретровирусно лечение, на възраст от 6 години до под 18 години получават INTELENCE в комбинация с други антиретровирусни средства. TMC125-C234/IMPAACT P1090 е клинично изпитване фаза I/II, при което 26 инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти, лекувани преди това с антиретровирусно лечение, на възраст от 1 година до под 6 години получават INTELENCE в комбинация с други антиретровирусни средства (вж. точка 5.1).

В PIANO и TMC125-C234/IMPAACT P1090 честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при педиатрични пациенти са сравними с тези, наблюдавани при възрастните. В PIANO обрив се съобщава по-често при момичета, отколкото при момчета (за обрив $\geq$ степен 2 се съобщава при 13/64 [20,3%] момичета спрямо 2/37 [5,4%] момчета; за прекратяване в резултат на обрив се съобщава при 4/64 [6,3%] момичета спрямо 0/37 [0%] момчета) (вж. точка 4.4). Обривът е

най-често лек до умерен, от макулозен/папулозен тип и възниква през втората седмица от терапията. Обривът обикновено се самоограничава и като цяло отшумява в рамките на 1 седмица при продължаване на терапията.

В едно постмаркетингово ретроспективно кохортно проучване, проведено с цел потвърждаване на дългосрочния профил на безопасност на етравирин при деца и юноши, инфектирани с HIV-1, получаващи етравирин с други HIV-1 антиретровирусни средства (N = 182), синдром на Stevens-Johnson се докладва с по-голяма честота (1%) отколкото в клиничните изпитвания при възрастни (< 0,1%).

Други специални популации

Пациенти, коинфектирани с хепатит В и/или хепатит С вирус

В сборния анализ на DUET-1 и DUET-2, честотата на чернодробните събития клони към по-висока, при коинфектирани пациенти, лекувани с етравирин, в сравнение с коинфектирани пациенти в групата на плацебо. INTELENCE трябва да се употребява с повишено внимание при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Липсват данни по отношение на симптоматичното предозиране с етравирин, но е възможно най-честите нежелани реакции на етравирин, т.е. обрив, диария, гадене и главоболие, да са най-често съобщаваните симптоми. Няма специфичен антидот при предозиране с етравирин. Лечението при предозиране с INTELENCE включва общи поддържащи мерки, включително мониториране на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента. Тъй като етравирин се свързва във висока степен с протеините, малко вероятно е диализата да доведе до значително отстраняване на активното вещество.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AG04.

Механизъм на действие

Етравиринът е NNRTI на човешкия имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1). Етравиринът се свързва пряко с обратната транскриптаза (RT) и блокира действията на РНК-зависимата и ДНК-зависимата ДНК полимераза, посредством разрушаване на ензимното каталитично място.

Антивирусна активност *in vitro*

Етравирин показва активност срещу див тип HIV-1 при Т-клетъчните линии и първичните клетки, с медиана на EC₅₀ стойности, варираща между 0,9 и 5,5 nM. Етравирин показва активност срещу HIV-1 група М (субтипове А, В, С, D, E, F и G) и HIV-1 група О първични изолати с EC₅₀ стойности, вариращи съответно между 0,3 и 1,7 nM и между 11,5 и 21,7 nM. Въпреки че етравирин показва *in vitro* активност срещу див тип HIV-2, с медиана на

EC₅₀ стойности, варираща между 5,7 и 7,2 µM, лечение на HIV-2 инфекция с етравирин не се препоръчва, при липсата на клинични данни. Етравирин поддържа активност срещу HIV-1 вирусни щамове, резистентни на нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза и/или протеазни инхибитори. В допълнение етравирин показва промяна в пъти (FC) на EC₅₀ ≤ 3 срещу 60% от 6 171 NNRTI-резистентни клинични изолати.

Резистентност

Ефикасността на етравирин по отношение на NNRTI-резистентността на изходно ниво е анализирана главно при прием на етравирин в комбинация с дарунавир/ритонавир (DUET-1 и DUET-2). Потенцирани протеазни инхибитори, като дарунавир/ритонавир, показват по-висока бариера на резистентност, в сравнение с други класове антиретровирусни средства. Гранични стойности за редуцирана ефикасност при етравирин (> 2 етравирин-свързани мутации на изходно ниво, вж. точка клинични резултати) се постигат, когато етравирин се приема в комбинация с потенциран протеазен инхибитор. Тези параметри може да се понижат при комбинирана антиретровирусна терапия, невключваща потенциран протеазен инхибитор.

В изпитванията Фаза III DUET-1 и DUET-2 мутации, които се развиват най-често при пациенти с вирусологичен неуспех при схема, включващ етравирин, са V108I, V179I, Y181C и Y181I, които обикновено се появяват на фона на многократни, свързани с NNRTI-резистентност мутации (RAMs). При всички други изпитвания, извършени с етравирин при пациенти, инфектирани с HIV-1, следните мутации се появяват най-често: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C и H221Y.

Кръстосана резистентност

След вирусологичен неуспех със схема, съдържаща етравирин, не се препоръчва лечение на пациенти с ефавиренц и/или невирапин.

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастни пациенти, лекувани преди това

Основни проучвания

Доказателствата за ефикасност на етравирин се базират на 48-седмични данни от 2 Фаза III изпитвания DUET-1 и DUET-2. Тези изпитвания са идентични като дизайн и при всяко изпитване е наблюдавана сходна ефикасност на етравирин. Резултатите по-долу са от сборни данни от двете изпитвания.

Характеристики на изпитванията

- Дизайн: рандомизирани (1:1), двойнослепи, плацебо-контролирани.
- Лечение: Етравирин срещу плацебо, в допълнение към основната схема (ОСЛ), включваща дарунавир/ритонавир (DRV/rtv), избран от изследователя N(t)RTIs и енфувиртид (ENF) по избор.
- Основни критерии за включване:
 - HIV-1 плазмен вирусен товар > 5 000 HIV-1 РНК копия/ml при скрининга
 - 1 или повече, свързани с NNRTI-резистентност мутации (RAMs) при скрининга или от предишен генотипен анализ (т.е. архивирана резистентност)
 - 3 или повече първични PI мутации при скрининга
 - на установена антиретровирусна схема най-малко от 8 седмици.
- Стратификация: Рандомизирането е стратифицирано чрез планирана употреба на ENF при ОСЛ, предишна употреба на дарунавир и скрининг на вирусен товар.
- Вирусологичният отговор е дефиниран като постигане на потвърден неустановим вирусен товар (< 50 HIV-1 РНК копия/ml).

Обобщение на резултатите за ефикасност

Таблица 4: DUET-1 и DUET-2, сборни 48-седмични данни

	Етравирин + ОСЛ N=599	Placebo + ОСЛ N=604	Разлика в лечението (95% ДИ)
<i>Характеристики на изходно ниво</i>			
Медиана на плазмена HIV-1 РНК	4,8 log ₁₀ копия/ml	4,8 log ₁₀ копия/ml	
Медиана на CD4 клетъчен брой	99 x 10 ⁶ клетки/l	109 x 10 ⁶ клетки/l	
<i>Резултати</i>			
Потвърден неустановим вирусен товар (< 50 HIV-1 РНК копия/ml) ^a n (%)			
Общо	363 (60,6%)	240 (39,7%)	20,9% (15,3%; 26,4%) ^d
<i>de novo</i> ENF	109 (71,2%)	93 (58,5%)	12,8% (2,3%; 23,2%) ^f
Не <i>de novo</i> ENF	254 (57,0%)	147 (33,0%)	23,9% (17,6%; 30,3%) ^f
< 400 HIV-1 РНК копия/ml ^a n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%) ^d
HIV-1 РНК log ₁₀ средна промяна от изходното ниво (log ₁₀ копия/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c
Средна промяна в CD4 клетъчния брой от изходното ниво (x 10 ⁶ /l) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Заболяване и/или смърт, свързани със СПИН n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9%; -0,9%) ^e

^a Приписана стойност според алгоритъма за времето до загуба на вирусологичен отговор (TLOVR).

^b При незавършване се приписва неуспех.

^c Разликите в лечението са базирани на средните стойности на най-малките квадрати по модела ANCOVA, включително стратификационните фактори. Р-стойност < 0,0001 за средно намаление при HIV-1 РНК; Р-стойност = 0,0006 за средна промяна в CD4 клетъчния брой.

^d Доверителен интервал около наблюдаваните разлики в степента на отговора; Р-стойност < 0,0001 от логистичния регресионен модел, включително стратификационните фактори.

^e Доверителен интервал около наблюдаваната разлика в степента на отговора; Р-стойност = 0,0408.

^f Доверителен интервал около наблюдаваната разлика в степента на отговора; Р-стойност от CMH тест за контрол на стратификационните фактори = 0,0199 за *de novo* и < 0,0001 за не *de novo*.

Тъй като има значим ефект на взаимодействието между лечението и ENF, първичните анализи са направени за 2 ENF подгрупи (пациенти, повторно употребяващи или неупотребяващи ENF, срещу пациенти, употребяващи ENF *de novo*). Резултатите на 48-мата седмица от сборен анализ от DUET-1 и DUET-2 показват, че групата на етравирин превъзхожда групата на плацебо, независимо от това дали ENF е използван *de novo* (p=0,0199) или не (p< 0,0001). Резултати от този анализ (данни от 48-та седмица) по ENF подгрупа са показани в таблица 4.

Значително по-малко пациенти от групата на етравирин достигат клиничната крайна точка (СПИН-свързано заболяване и/или смърт), в сравнение с групата на плацебо (p=0,0408).

Подгрупов анализ на вирусологичния отговор (дефиниран като вирусно натоварване < 50 HIV-1 РНК копия/ml) на 48-та седмица по изходно вирусно натоварване и изходен CD4 брой (сборни DUET данни) е представен в таблица 5.

Таблица 5: DUET-1 и DUET-2 сборни данни

Подгрупи	Дял на участниците с HIV-1 РНК < 50 копия/ml на 48-та седмица	
	Етравирин + ОСЛ N=599	плацебо + ОСЛ N=604
Изходна HIV-1 РНК		
< 30 000 копия/ml	75,8%	55,7%
≥ 30 000 и < 100 000 копия/ml	61,2%	38,5%
≥ 100 000 копия/ml	49,1%	28,1%
Изходен CD4 брой (x 10 ⁶ /l)		
< 50	45,1%	21,5%
≥ 50 и < 200	65,4%	47,6%
≥ 200 и < 350	73,9%	52,0%
≥ 350	72,4%	50,8%

Забележка: Приписана стойност според алгоритъма за времето до загуба на вирусологичен отговор (TLOVR)

Анализи на генотип или фенотип на изходно ниво и вирусологичен резултат

В DUET-1 и DUET-2, присъствието на изходно ниво на три или повече от мутациите V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A и G190S, (етравирин RAMs) е свързано с намален вирусологичен отговор към етравирин (вж. таблица 6). Тези индивидуални мутации настъпват в присъствието на други NNRTI RAMs. V179F никога не са налице без Y181C.

Заклученията, относно значимостта на отделни мутации или мутационни модели подлежат на промяна при допълнителни данни и се препоръчва винаги да се консултират с настоящата интерпретационна система за анализ на резултатите от теста за резистентност.

Таблица 6: Дял на участниците с < 50 HIV-1 РНК копия/ml на 48-та седмица по брой на етравирин RAMs на изходно ниво в популацията с изключени "без вирусологичен неуспех" от сборните изпитвания DUET-1 и DUET-2.

Изходен брой на етравирин RAMs*	Групи с етравирин N=549	
	Използвали повторно/неизползвали ENF	de novo ENF
Всички обхвати	63,3% (254/401)	78,4% (109/139)
0	74,1% (117/158)	91,3% (42/46)
1	61,3% (73/119)	80,4% (41/51)
2	64,1% (41/64)	66,7% (18/27)
≥ 3	38,3% (23/60)	53,3% (8/15)
	Групи с плацебо N=569	
Всички обхвати	37,1% (147/396)	64,1% (93/145)

* Етравирин RAMs = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S

Забележка: всички пациенти в DUET изпитванията, получават основна схема на лечение, състоящ се от дарунавир/ритонавир, избрани от изследователя NNRTIs и ентекувиритид по избор.

Наличието единствено на K103N, която е най-преобладаващата NNRTI мутация при DUET-1 и DUET-2 на изходно ниво, не е била идентифицирана като мутация, свързана с резистентност към етравирин. Освен това, наличието единствено на тази мутация, не засяга отговора при групата на етравирин. Изискват се допълнителни данни за да се направи заключение за влиянието на K103N, когато е свързана с други NNRTI мутации.

Данни от проучванията DUET предполагат, че промяната в пъти на изходните стойности (FC) на EC₅₀ на етравирин е прогностичен фактор за вирусологичния изход, с постепенно понижаване на отговорите, наблюдавано над FC 3 и FC 13. FC подгрупите се базират на избрани популации от пациенти при DUET-1 и DUET-2 и не е предвиждано да представляват окончателни гранични стойности за клинична чувствителност за етравирин.

Експлоративно директно сравнение с протеазен инхибитор при пациенти, които никога не са приемали протеазен инхибитор (изпитване TMC125-C227)

TMC125-C227 е експлоративно, рандомизирано, активно-контролирано и открито изпитване, което изследва ефикасността и безопасността на етравирин при лечебна схема, която не е одобрена при настоящото показание. При проучването TMC125-C227, етравирин (N=59) е приложен с 2 избрани от изследователя NRTIs (т.е. без потенцирани с ритонавир PI) и сравнен с избрана от изследователя комбинация от PI с 2 NRTIs (N=57). Изследваната популация, включва пациенти, неприятели PI, на които са прилагани NNRTI, с данни за резистентност към NNRTI.

На 12-тата седмица вирусологичният отговор е по-голям в контролната група на PI (-2,2 log₁₀ копия/ml от изходното ниво; n=53), в сравнение с групата на етравирин (-1,4 log₁₀ копия/ml от изходното ниво; n=40). Тази разлика между групите на лечение е статистически значима.

На базата на тези резултати от изпитванията, етравирин не се препоръчва за прилагане в комбинация с N(t)RTIs само при пациенти, които са имали вирусологичен неуспех при схема, съдържаща NNRTI и N(t)RTI.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти, лекувани преди това (на възраст от 6 до по-малко от 18 години)
PIANO е изпитване Фаза II с едно рамо за оценка на фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на етравирин при 101 педиатрични пациенти с HIV-1 инфекция на възраст от 6 до по-малко от 18 години и тегло над 16 kg, на които вече е прилагано антиретровирусно лечение. В проучването участват пациенти на установен режим на антиретровирусно лечение, но с вирусологичен неуспех, с потвърден HIV-1 РНК плазмен вирусен товар ≥ 500 копия/ml. Чувствителността на вируса към етравирин при скрининг е задължителна.

Медианата на изходната плазмена HIV-1 РНК е 3,9 log₁₀ копия/ml, а медианата на изходния CD4 клетъчен брой е 385 x 10⁶ клетки/l.

Таблица 7: Вирусологичен отговор (ITT - TLOVR), промяна от изходното ниво в log₁₀ на вирусологичния товар (NC = F) и промени от изходното ниво на процента и броя на CD4 клетките (NC = F) на 24 седмица в TMC125-C213 и сборни проучвания DUET

Проучване Възраст при скрининга Терапевтична група	TMC125-C213 от 6 до < 12 години ETR N=41	TMC125-C213 от 12 до < 18 години ETR N=60	TMC125-C213 от 6 до < 18 години ETR N=101	Сборни проучвания DUET ≥ 18 години ETR N=599
Вирусологични параметри				
Вирусен товар < 50 копия/ml на 24 седмица, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Вирусен товар < 400 копия/ml на 24 седмица, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)

$\geq 1 \log_{10}$ понижение от изходно ниво на 24 седмица, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Промяна от изходното ниво на $\log_{10}$ на вирусологичния товар (копия/ml) на 24 седмица, средна (SE) и медиана (диапазон)	-1,62 (0,21) -1,68 (-4,3; 0,9)	-1,44 (0,17) -1,68 (-4,0; 0,7)	-1,51 (0,13) -1,68 (-4,3; 0,9)	-2,37 (0,05) -2,78 (-4,6; 1,4)
Имунологични параметри				
Промяна от изходното ниво на броя на CD4 клетките ($\times 10^6$ клетки/l), средна (SE) и медиана (диапазон)	125 (33,0) 124 (-410; 718)	104 (17,5) 81 (-243; 472)	112 (16,9) 108 (-410; 718)	83,5 (3,64) 77,5 (-331; 517)
Промяна от изходното ниво на процента на CD4 клетките, медиана (диапазон)	4% (-9; 20)	3% (-4; 14)	4% (-9; 20)	3% (-7; 23)

N=брой пациенти с данни; n= брой на наблюденията

На седмица 48 53,5% от всички педиатрични пациенти са имали потвърден неустановим вирусен товар < 50 HIV-1 РНК копия/ml, съгласно алгоритъма за TLOVR. Процентът на педиатричните пациенти с < 400 HIV-1 РНК копия/ml е 63,4%. Средното изменение в плазмената HIV-1 РНК от изходно ниво до седмица 48 е $-1,53 \log_{10}$ копия/ml, а увеличението на средния CD4 клетъчен брой от изходно ниво е 156×10^6 клетки/l.

Лекувани преди това педиатрични пациенти (на възраст от 1 година до под 6 години)

TMC125-C234/IMPAACT P1090 е клинично изпитване фаза I/II, оценяващо фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на INTELENCE при 20 инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти, лекувани преди това с антиретровирусно лечение, на възраст от 2 години до под 6 години (Кохорта I) и 6 инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти, лекувани преди това с антиретровирусно лечение, на възраст от 1 година до под 2 години (Кохорта II). Не са включени пациенти в Кохорта III (≥ 2 месеца до < 1 година). В проучването са включени пациенти, лекувани неуспешно с антиретровирусни схеми на лечение в продължение на най-малко 8 седмици или които са прекъснали лечението си за най-малко 4 седмици, с анамнеза за вирусологичен неуспех по време на лечение с антиретровирусни схеми, с потвърден HIV-1 РНК вирусен товар в плазмата над 1 000 копия/ml и без данни за фенотипна резистентност към етравирин при скрининга.

В таблица 8 са обобщени резултатите от вирусологичния отговор в проучване TMC125-C234/IMPAACT P1090.

Таблица 8: Вирусологични отговори (ITT-FDA Snapshot*) на седмица 48 в проучването TMC125-C234/IMPAACT P1090

	Кохорта I ≥ 2 до <6 години (N = 20)	Кохорта II ≥ 1 до <2 години (N = 6)
Изходно ниво		
Плазмена HIV-1 РНК	4,4 $\log_{10}$ копия/ml	4,4 $\log_{10}$ копия/ml
Медиана на броя CD4 ⁺ клетки Медиана на изходния CD4 ⁺ процент	817,5 $\times 10^6$ клетки/l (27,6%)	1 491,5 $\times 10^6$ клетки/l (26,9%)
Седмица 48		
Вирусологичен отговор (плазмен вирусен товар <400 HIV-1 РНК копия/ml)	16/20 (80,0%)	1/6 (16,7%)
Медиана на промяната на плазмената HIV-1 РНК от изходното ниво до Седмица 48	-2,31 $\log_{10}$ копия/ml	-0,665 $\log_{10}$ копия/ml

Медиана на промяната на CD4+ от изходното ниво	298,5 × 10 ⁶ клетки/l (5,15%)	0 × 10 ⁶ клетки/l (-2,2%)
--	---	---

N=брой участници на група на лечение.

* Подход Intent-to-treat-FDA Snapshot.

Анализите по подгрупи показват, че при участниците на възраст от 2 до под 6 години вирусологичният отговор [HIV РНК <400 копия/ml] е 100,0% [6/6] за участниците, погълнали таблетката етравирин цяла, 100% [4/4] за участниците, приели комбинация от диспергиран в течност етравирин и цяла таблетка етравирин, и 60% [6/10] за участниците, приели диспергиран в течност етравирин. От 4 участника, които не са показали вирусологичен отговор и са приели диспергиран в течност етравирин, 3 показват вирусологичен неуспех и имат проблеми с придържането към лечението, а един е преустановил лечението преди Седмица 48 поради съображения за безопасност.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с INTELENCE в една или повече подгрупи на педиатричната популация при инфекция с човешки имунодефицитен вирус (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Бременност и следродилен период

Етравирин (200 mg два пъти дневно), оценен в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти в проучване при 15 бременни жени по време на втория и третия триместър на бременността и в следродилния период показва, че експозицията на общия етравирин е обикновено по-висока по време на бременност в сравнение със следродилния период, което се отнася в по-ниска степен и за експозицията на несвързания етравирин (вж. точка 5.2). Няма нови клинично значими данни за безопасността при майките или при новородените в това проучване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на етравирин са оценени при здрави възрастни индивиди, при възрастни и при педиатрични HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани преди това. Експозицията на етравирин е по-ниска (35-50%) при HIV-1 инфектираните пациенти, отколкото при здравите индивиди.

Таблица 9: Популационни фармакокинетични оценки за етравирин 200 mg два пъти дневно при възрастни пациенти, инфектирани с HIV-1 (обобщени данни от седмица 48 на изпитванията Фаза III)*

Параметър	Етравирин 200 mg два пъти дневно N = 575
AUC _{12h} (ng•h/ml)	
Средно геометрично ± стандартно отклонение	4 522 ± 4 710
Медиана (диапазон)	4 380 (458 – 59 084)
C _{0h} (ng/ml)	
Средно геометрично ± стандартно отклонение	297 ± 391
Медиана (диапазон)	298 (2 – 4 852)

* Всички HIV-1 инфектирани пациенти, включени във клинични изпитвания Фаза III, приемат дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно като част от основната схема. Затова оценките на фармакокинетичните параметри, посочени в таблицата, показват понижаване на фармакокинетичните параметри на етравирин в резултат на едновременно приложение на етравирин с дарунавир/ритонавир. Забележка: Медианата на EC₅₀ стойностите, коригирани за свързване с протеини, за MT4 клетки, инфектирани с HIV-1/IIIB *in vitro* = 4 ng/ml.

Абсорбция

Интравенозна форма на етравирин не съществува, поради което абсолютната бионаличност на етравирин не е известна. След перорално приложение с храна, максималната плазмена концентрация на етравирин в общия случай, се постига в рамките на 4 часа.

При здрави индивиди, абсорбцията на етравирин не се повлиява от едновременно приложение на перорален ранитидин или омепразол – лекарствени продукти, за които се знае, че увеличават стомашното рН.

Ефект на храната върху абсорбцията

Системната експозиция (AUC) на етравирин е намалена с около 50%, когато етравирин е приложен на гладно, в сравнение с приложение след хранене. Следователно INTELENCE трябва да се приема след хранене.

Разпределение

Етравирин се свързва с плазмените протеини приблизително 99,9%, предимно с албумин (99,6%) и α_1 -кисел гликопротеин (97,66%-99,02%) *in vitro*. Разпределението на етравирин в други компартименти, различни от плазмата (напр. цереброспинална течност, генитални секрети) не е оценено при човека.

Биотрансформация

In vitro опитите с човешки чернодробни микrozоми (HLMs) показват, че етравирин претърпява предимно оксидативен метаболизъм чрез чернодробната ензимна система CYP450 (CYP3A) и в по-малка степен, чрез CYP2C фамилията, последвано от глюкурониране.

Елиминиране

След прилагането на радиоизотопно белязан ^{14}C -етравирин, съответно 93,7% и 1,2% от приложената доза ^{14}C -етравирин се отделя с изпражненията и урината. Непромененият етравирин представлява 81,2% до 86,4% от приложената доза в изпражненията. Непромененият етравирин в изпражненията, вероятно е нерезорбирано лекарство. Непроменен етравирин не е установен в урината. Крайният елиминационен полуживот на етравирин е приблизително 30-40 часа.

Специални популации

Педиатрична популация (на възраст от 1 до по-малко от 18 години)

Фармакокинетиката на етравирин при 122 инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 1 до по-малко от 18 години, лекувани преди това, показва, че прилаганите дози на базата на телесно тегло водят до експозиция на етравирин, сравнима с тази при възрастни, приемащи етравирин 200 mg два пъти дневно (вж. точки 4.2 и 5.2. Популационните фармакокинетични оценки за AUC_{12h} и C_{0h} на етравирин са обобщени в следната таблица.

Таблица 10: Фармакокинетични параметри за етравирин при инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст от 1 до по-малко от 18 години, лекувани преди това (TMC125-C234/IMRAACT P1090 [анализ на седмица 48, интензивна ФК] и проучване PIANO [анализ на седмица 48, популационна ФК])

Възрастов диапазон (години)	≥ 1 година до < 2 години (Кохорта II)	≥ 2 години до < 6 години (Кохорта I)	6 години до < 18 години
Параметър	Етравирин N = 6	Етравирин N = 15	Етравирин N = 101
AUC _{12h} (ng•h/ml)			

Средно геометрично $\pm$ стандартно отклонение	3 328 $\pm$ 3 138	3 824 $\pm$ 3 613	3 729 $\pm$ 4 305
Медиана (диапазон)	3 390 (1 148 – 9 989)	3 709 (1 221 – 12 999)	4 560 (62 – 28 865)
C _{0h} (ng/ml)			
Средно геометрично $\pm$ стандартно отклонение	193 $\pm$ 186	203 $\pm$ 280	205 $\pm$ 342
Медиана (диапазон)	147 (0 ^a - 503)	180 (54 - 908)	287 (2 – 2 276)

^a Един участник в Кохорта II преди приложението има концентрации на етравирин под границата на откриване при визитата за интензивна ФК.

Старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ на HIV-инфектирани пациенти показва, че фармакокинетиката на етравирин не се различава значително в оценявания възрастов диапазон (18 до 77 години), като 6 от изследваните лица са на възраст 65 години или повече (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пол

Не се наблюдават значителни фармакокинетични разлики между мъже и жени. Ограничен брой жени са включени в проучванията.

Раса

Популационен фармакокинетичен анализ на етравирин при HIV-инфектирани пациенти не показва забележима разлика в експозицията на етравирин между бели, латиноамериканци и чернокожи. Фармакокинетиката при представители на други раси не е достатъчно оценена.

Чернодробно увреждане

Етравирин се метаболизира и елиминира предимно чрез черния дроб. При проучване, сравняващо 8 пациенти с леко (клас А по Child-Pugh) чернодробно увреждане, с 8 съответни контроли, и 8 пациенти с умерено (клас В по Child-Pugh) чернодробно увреждане, с 8 съответни контроли, фармакокинетиката на етравирин при многократно прилагане не е променена при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Концентрациите на несвързаното вещество обаче не са оценявани. Може да се очаква повишение на експозиция на несвързаното вещество. Не се предлага корекция на дозата, но се изисква повишено внимание при пациенти с умерено чернодробно увреждане. INTELENCE не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) и затова не се препоръчва (вж. точки 4.2 и 4.4).

Коинфекция с хепатит В и/или хепатит С вирус

Популационен фармакокинетичен анализ от изпитванията DUET-1 и DUET-2 показва намален клирънс (потенциално водещ до повишена експозиция и промяна на профила на безопасност) на етравирин, при инфектирани с HIV-1 пациенти с коинфекция с хепатит В и/или хепатит С вирус. Предвид ограничените налични данни при пациенти, коинфектирани с хепатит В и/или хепатит С, трябва да се обръща специално внимание, когато INTELENCE се употребява при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 4.8).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на етравирин не е проучена при пациенти с бъбречна недостатъчност. Резултатите от проучване за баланс на масите с радиоактивен ¹⁴C-етравирин показват, че < 1,2% от приложената доза етравирин се екскретира с урината. В урината не се установява непроменено лекарство, затова се очаква, че влиянието на бъбречното увреждане при елиминирането на етравирин ще бъде минимално. Тъй като етравирин е свързан във висока степен с плазмените протеини, малко вероятно е да бъде отстранен в значителна степен чрез хемодиализа или перитонеална диализа (вж. точка 4.2).

Бременност и следродилен период

Проучване TMC114HIV3015 оценява етравирин 200 mg при приложение два пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти при 15 бременни жени по време на втория и третия триместър на бременността и в следродилния период. Експозицията на общия етравирин след прием на етравирин 200 mg два пъти дневно като част от антиретровирусна схема, като цяло е по-висока по време на бременност в сравнение със след раждането (вж. Таблица 11). Разликите са по-слабо изразени за експозицията на несвързан етравирин.

При жени, приемащи етравирин 200 mg два пъти дневно, по-високи средни стойности на C_{max} , AUC_{12h} и C_{min} са наблюдавани по време на бременност в сравнение със следродилния период. По време на втория и третия триместър на бременността средните стойности на тези параметри са сравними.

Таблица 11: Фармакокинетични резултати за общия етравирин след приложение на етравирин 200 mg два пъти дневно като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и в следродилния период.

Фармакокинетика на етравирин Средно $\pm$ SD (медиана)	Етравирин 200 mg два пъти дневно, след раждането N = 10	Етравирин 200 mg два пъти дневно, втори триместър N = 13	Етравирин 200 mg два пъти дневно, трети триместър N = 10 ^a
C_{min} , ng/ml	269 $\pm$ 182 (284)	383 $\pm$ 210 (346)	349 $\pm$ 103 (371)
C_{max} , ng/ml	569 $\pm$ 261 (528)	774 $\pm$ 300 (828)	785 $\pm$ 238 (694)
AUC_{12h} , h*ng/ml	5 004 $\pm$ 2 521 (5 246)	6 617 $\pm$ 2 766 (6 836)	6 846 $\pm$ 1 482 (6 028)

^a n = 9 за AUC_{12h}

Всеки участник е бил контрола на себе си и при интраиндивидуалното сравнение стойностите на C_{min} , C_{max} и AUC_{12h} на общия етравирин са съответно 1,2, 1,4 и 1,4 пъти по-високи, по време на втория триместър на бременността в сравнение със следродилния период, и съответно 1,1, 1,4 и 1,2 пъти по-високи по време на третия триместър на бременността в сравнение със след раждането.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологични проучвания върху животни с етравирин са проведени при мишки, плъхове, зайци и кучета. При мишки, идентифицираните ключови таргетни органи са черният дроб и коагулационната система. Наблюдава се хеморагична кардиомиопатия единствено при мъжки мишки и се разглежда като вторична на тежка коагулопатия, медирана чрез метаболитния път на витамин К. При плъхове, идентифицираните ключови таргетни органи са черният дроб, щитовидна жлезата и коагулационната система. Експозицията при мишки е еквивалента на експозицията при хора, докато при плъхове тя е под клиничната експозиция при препоръчителната доза. При кучета са наблюдавани промени в черния дроб и жлъчния мехур при експозиции, приблизително 8 пъти по-големи от експозицията при хора, наблюдавана при препоръчителната доза (200 mg два пъти дневно).

При проучвания, проведени при плъхове, не се установяват ефекти върху чифтосването или фертилитета, при нива на експозиция, еквивалентни на тези при хора, при препоръчителната клинична доза. Няма тератогенност с етравирин при плъхове и зайци при експозиция, равна на наблюдаваната при човека при препоръчителната клинична доза. Етравирин няма ефект върху развитието на поколението, по време на кърменето или след отбиването, при експозиции на майката, еквивалентни на наблюдаваните при препоръчителната клинична доза.

Етравирин не е карциногенен при плъхове и при мъжки мишки. При женски мишки се наблюдава увеличаване на случаите на хепатоцелуларен аденом и карцином. Наблюдаваните хепатоцелуларни находки при женски мишки по принцип се считат за специфични за гризачи, свързвани с чернодробна ензимна индукция, и са с ограничено значение за хората. При най-високите проучвани дози, системната експозиция (базирана на AUC) на етравирин е 0,6 пъти (при мишки) и между 0,2 и 0,7 пъти (при плъхове), сравнена с тази, наблюдавана при хора, при препоръчителната терапевтична доза (200 mg два пъти дневно).

In vitro и *in vivo* проучванията с етравирин не показват мутагенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

INTELENCE 25 mg таблетки

Хипромелоза
Микрокристална целулоза
Силициев диоксид, колоиден безводен
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Лактоза монохидрат

INTELENCE 100 mg таблетки

Хипромелоза
Микрокристална целулоза
Силициев диоксид, колоиден безводен
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Лактоза монохидрат

INTELENCE 200 mg таблетки

Хипромелоза
Силицирана микрокристална целулоза
Микрокристална целулоза
Силициев диоксид, колоиден безводен
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

INTELENCE 25 mg таблетки

2 години
8 седмици след отваряне на бутилката

INTELENCE 100 mg таблетки

2 години

INTELENCE 200 mg таблетки

2 години

6 седмици след отваряне на бутилката

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната бутилка. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага. Да не се отстраняват торбичките със сушител.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

INTELENCE 25 mg таблетки

Бутилката е пластмасова, от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържаща 120 таблетки и 2 торбички със сушител, снабдена с полипропиленова (PP) защитена от деца запушалка. Всяка опаковка съдържа една бутилка.

INTELENCE 100 mg таблетки

Бутилката е пластмасова, от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържаща 120 таблетки и 3 торбички със сушител, снабдена с полипропиленова (PP) защитена от деца запушалка. Всяка опаковка съдържа една бутилка.

INTELENCE 200 mg таблетки

Бутилката е пластмасова, от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържаща 60 таблетки и 3 торбички със сушител, снабдена с полипропиленова (PP) защитена от деца запушалка. Всяка опаковка съдържа една бутилка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пациенти, които не могат да погълнат таблетката цяла, може да я разтворят в чаша вода. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да направят следното:

- да поставят таблетката(ите) в 5 ml (1 чаена лъчичка) вода или в течност, достатъчна да покрие лекарството;
- да разбъркат добре, докато водата придобие вид на мляко;
- по желание може да добавят повече вода, а може и портокалов сок или мляко (пациентите не трябва да поставят таблетките в портокалов сок или мляко преди първо да са ги разтворили във вода);
- да го изпият веднага;
- да изплакнат чашата няколко пъти с вода, портокалов сок или мляко и всеки път да изпиват цялото количество течност, за да са сигурни, че са приели цялата доза.

INTELENCE таблетка(и), диспергирана(и) в течност, трябва да се приема(т) преди другите течни антиретровирусни лекарства, които може да се наложи да се приемат едновременно.

Пациентът и лицето, което го обгрижва, трябва да са инструктирани да се свържат с предписващия лекар, ако пациентът не може да глътне цялата доза, когато е диспергирана в течност (вж. точка 4.4).

Трябва да се избягва употребата на топли (> 40°C) или газирани напитки.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

25 mg: EU/1/08/468/003
100 mg: EU/1/08/468/001
200 mg: EU/1/08/468/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 август 2008 г.
Дата на последно подновяване: 23 август 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
04100 Borgo San Michele
Latina
Италия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INTELENCE 25 mg таблетки
етравирин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 25 mg етравирин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Не използвайте след 8 седмици от първото отваряне на бутилката.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка.
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага. Да не се отстраняват торбичките със сушител.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B - 2340 Beerse
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/468/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

intelence 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INTELENCE 25 mg таблетки
етравирин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 25 mg етравирин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка.
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B - 2340 Beerse
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/468/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**ДАННИ КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INTELENCE 100 mg таблетки
етравирин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 100 mg етравирин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка.
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.
Да не се отстраняват торбичките със сушител.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B - 2340 Beerse
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/468/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

intelence 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INTELENCE 100 mg таблетки
етравирин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 100 mg етравирин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка.
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B - 2340 Beerse
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/468/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**ДАННИ КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INTELENCE 200 mg таблетки
етравирин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg етравирин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Не използвайте след 6 седмици от първото отваряне на бутилката.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка.
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.
Да не се отстраняват торбичките със сушител.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B - 2340 Beerse
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/468/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

intelligence 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INTELENCE 200 mg таблетки
етравирин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg етравирин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка.
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B - 2340 Beerse
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/468/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

INTELENCE 25 mg таблетки етравирин (etravirine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява INTELENCE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете INTELENCE
3. Как да приемате INTELENCE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате INTELENCE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява INTELENCE и за какво се използва

INTELENCE съдържа активното вещество етравирин. INTELENCE принадлежи към група анти-ХИВ лекарства, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI).

INTELENCE е лекарство, използвано за лечение на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). INTELENCE действа посредством намаляване количеството на ХИВ във Вашия организъм. Това ще укрепи Вашата имунна система и ще намали риска от развитие на болести, свързани с ХИВ инфекцията.

INTELENCE се използва в комбинация с други анти-ХИВ лекарства за лечение на възрастни и деца на 2 и повече години, които са инфектирани с ХИВ и които преди са използвали други анти-ХИВ лекарства.

Вашият лекар ще обсъди с Вас коя комбинация от лекарства е най-добра във Вашия случай.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете INTELENCE

Не приемайте INTELENCE

- ако сте алергични към етравирин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако приемате елбасвир/гразопревир (лекарство за лечение на инфекция с хепатит С).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете INTELENCE.

INTELENCE не може да излекува ХИВ инфекцията. Той е част от лечение, намаляващо количеството на вируса в кръвта.

Старческа възраст

INTELENCE е използван само при ограничен брой пациенти на възраст 65 години или повече. Ако принадлежите към тази възрастова група, моля обсъдете приема на INTELENCE с Вашия лекар.

Тегло и повишаване на липидите и глюкозата в кръвта

По време на лечение за ХИВ може да се стигне до повишаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяване на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще Ви изследва за тези промени.

Проблеми с костите

Някои пациенти, приемащи комбинирана антиретровирусна терапия, може да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (загиване на костна тъкан, поради прекъсване на кръвоснабдяването на костта). Продължителността на комбинираното антиретровирусно лечение, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, силно потискане на имунната система, повишеният индекс на телесната маса и други, може да са някои от многото рискови фактори, за развитието на това заболяване. Признаци на остеонекроза са скованост на ставите, болки (особено в бедрото, коляното и рамото) и затруднения при движение. Ако забележите някои от тези симптоми, моля уведомете Вашия лекар.

Кажете на Вашия лекар за състоянието си

Уверете се, че сте проверили изложените по-долу точки и съобщете на Вашия лекар, ако някоя от тях се отнася за Вас.

- Уведомете Вашия лекар, ако получите **обрив**. Ако настъпи обрив, той обикновено се появява скоро след започването на анти- ХИВ лечението с INTELENCE и често изчезва за не повече от 1 до 2 седмици, дори ако приемът на това лекарство продължи. Рядко, по време на лечение с INTELENCE може да получите тежък кожен обрив с мехури или обелване на кожата, особено около устата или очите, или реакция на свръхчувствителност (алергична реакция, включваща обрив и висока температура, но също така подуване на лицето, езика или гърлото, затруднено дишане или преглъщане), която може да бъде потенциално животозастрашаваща. Моля, веднага съобщете на Вашия лекар, ако получите тези симптоми. Вашият лекар ще Ви посъветва как да се справите със симптомите и дали INTELENCE трябва да бъде спряно. Ако сте спрели лечението поради реакция на свръхчувствителност, Вие не трябва да започвате отново лечение с INTELENCE.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате или сте имали **проблеми с черния дроб**, включително хепатит В и/или С. Вашият лекар може да оцени колко тежко е Вашето чернодробно заболяване, преди да реши дали можете да приемате INTELENCE.
- Уведомете Вашия лекар веднага, ако забележите някакви **симптоми на инфекция**. При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция и предишни опортюнистични инфекции, признаци или симптоми на възпаление от предишните инфекции, могат да се появят скоро след започването на анти- ХИВ лечението. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, позволяващо му да се бори с инфекциите, които може да са били налице без очевидни симптоми.
- В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (заболяване, което настъпва, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост, започваща от ръцете и краката и преминаваща към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца, по-малки от 2 години и с тегло под 10 kg, тъй като потенциалните ползи и рискове не са установени.

Други лекарства и INTELENCE

INTELENCE може да взаимодейства с други лекарства. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

В повечето случаи INTELENCE се комбинира с анти- ХИВ лекарства, принадлежащи към друг клас. Някои комбинации обаче, не се препоръчват. В други случаи, може да се наложи засилено наблюдение/или промяна на дозата на лекарството. Затова винаги съобщавайте на Вашия лекар какви други анти- ХИВ лекарства приемате. Освен това е много важно внимателно да прочетете листовките, които се предоставят с тези лекарства. Следвайте указанията на Вашия лекар, по отношение на това какви лекарства могат да се комбинират.

Не се препоръчва комбинирането на INTELENCE със следните лекарства:

- типранавир/ритонавир, ефавиренц, невирапин, рилпивириин, индинавир, атазанавир/кобицистат, дарунавир/кобицистат (анти-ХИВ лекарства)
- карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин (лекарства за предотвратяване на припадъци)
- рифампицин, защото е противопоказан с усилени протеазни инхибитори и рифапентин (лекарства за лечение на инфекции като туберкулоза)
- продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (растителен продукт, използван при депресия).
- даклатасвир (лекарство за лечение на инфекция с хепатит С).

Уведомете Вашия лекар, ако приемате някое от изброените по-горе лекарства.

Ефектът на INTELENCE или други лекарства може да се повлияе, ако приемате INTELENCE заедно с някое от следните лекарства. Може да се наложи да се промени дозата на някои лекарства, тъй като техният лечебен ефект или нежелани реакции може да се повлияят, когато се комбинират с INTELENCE.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- долутегравир, маравирок, ампренавир/ритонавир и фозампренавир/ритонавир (анти-ХИВ лекарства)
- амиодарон, бепридил, дигоксин, дизопирамид, флекаинид, лидокаин, мексилетин, пропafenон и хинидин (лекарства за лечение на сърдечни нарушения, например неритмична сърдечна дейност)
- варфарин (лекарство за намаляване на съсирването на кръвта). Вашият лекар трябва да провери състоянието на кръвта Ви.
- флуконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол (лекарства за лечение на гъбични инфекции)
- кларитромицин, рифабутин (антибиотици)
- артемeтер/лумeфантрин (лекарство за лечение на малария)
- диазепам (лекарства за проблеми със съня и/или тревожност)
- дексаметазон (кортикостероид, използван при различни състояния като възпаления и алергични реакции)
- аторвастатин, флувастатин, ловастатин, розувастатин, симвастатин (лекарства, понижаващи нивото на холестерола)
- циклоспорин, сиролимус, такролимус (имуносупресори – лекарства, използвани за потискане на имунната система)
- силденафил, вardenafil, тадалафил (лекарства за лечение на еректилна дисфункция и/или белодробна артериална хипертония)
- клопидогрел (лекарство за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци).

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Уведомете веднага Вашия лекар, ако сте бременна. Бременни жени не трябва да приемат INTELENCE, освен ако специално не им е предписан от лекаря.

Поради възможността за нежелани реакции при кърмачетата се препоръчва жените да не кърмят, ако получават INTELENCE.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте машини, ако се чувствате сънливи или замаяни след приема на Вашите лекарства.

INTELENCE съдържа лактоза

Таблетките INTELENCE съдържат лактоза. Ако Вашият лекар Ви е уведомил, че имате непоносимост към някои захари (лактоза), свържете се с него, преди да вземете това лекарство.

INTELENCE съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате INTELENCE

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Употреба при възрастни

При възрастни може да е по-подходяща друга форма на това лекарство.

Препоръчителната доза INTELENCE е 200 mg два пъти дневно.

Сутрин приемете две таблетки INTELENCE от 100 mg след хранене.

Вечер приемете две таблетки 100 mg INTELENCE след хранене.

Употреба при деца и юноши на 2 и повече години с тегло поне 10 kg

Лекарят ще определи точната доза в зависимост от теглото на детето.

Лекарят ще Ви каже точно колко INTELENCE трябва да приема детето.

Указания за прием на INTELENCE за всички пациенти

Важно е да приемате INTELENCE след хранене. Ако приемете INTELENCE на празен стомах, само половината от количеството INTELENCE се абсорбира. Следвайте съветите на Вашия лекар относно вида на храните, които трябва да приемате с INTELENCE.

Поглъщайте таблетките INTELENCE цели, с чаша вода. Не дъвчете таблетките. Таблетките могат да се разделят на две равни дози.

Ако не можете да погълнете таблетките INTELENCE цели, можете да направите следното:

- поставете таблетката(ите) в 5 ml (1 чаена лъжичка) вода или течност, достатъчна да покрие лекарството,
- разбъркайте добре за около 1 минута, докато водата придобие вид на мляко,
- по желание може да добавите още до 30 ml (2 супени лъжици) вода, а може и портокалов сок или мляко (не поставяйте таблетките директно в портокалов сок или мляко),
- изпийте веднага,
- изплакнете чашата няколко пъти с вода, портокалов сок или мляко и изпивайте цялата течност всеки път, за да сте сигурни, че приемате цялата доза.

Ако смесвате INTELENCE таблетка(и) с течност, изпийте първо нея, преди другите течни анти-ХИВ лекарства, които трябва да приемете по същото време.

Свържете се с Вашия лекар, ако не можете да погълнете цялата доза, когато е смесена с течност.

Ако детето Ви трябва да приема INTELENCE таблетки, смесени с течност, много е важно да приеме цялата доза, така че в организма да попадне нужното количество лекарство. Ако не се приеме пълната доза, рискът от развитие на резистентност към вируса е по-висок. Свържете се с Вашия лекар, ако детето Ви не е в състояние да глътне цялата доза, когато е смесена с течност, тъй като може да се обмисли прием на друго лекарство за лечение на Вашето дете.

Когато приемате INTELENCE таблетки, не използвайте топли (40°C и повече) или газирани напитки.

Отстраняване на запушалката, защитена от деца



Пластмасовата бутилка е затворена със запушалка, защитена от деца, и трябва да бъде отворена по следния начин:

- Натиснете пластмасовата запушалка надолу, като същевременно я завъртите в посока, обратна на часовниковата стрелка.
- Махнете отвинтената запушалка.

Ако сте приели повече от необходимата доза INTELENCE

Свържете се веднага с Вашия лекар или фармацевт. Най-честите нежелани реакции при INTELENCE са обрив, диария, гадене и главоболие (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

Ако сте пропуснали да приемете INTELENCE

Ако забележите това **до 6 часа от времето, в което обикновено приемате INTELENCE**, Вие трябва да приемете таблетките веднага. Винаги приемайте таблетките след хранене. След това приемете следващата доза както обикновено. Ако забележите **след 6 часа**, тогава пропуснете приема и приемете следващите дози, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако повърнете след по-малко от 4 часа след приема на INTELENCE, вземете друга доза след хранене. Ако повърнете повече от 4 часа след приема на INTELENCE, не трябва да вземате друга доза до следващата редовно планирана доза.

Свържете се с Вашия лекар, ако не сте сигурни какво да направите, ако пропуснете доза или повърнете.

Не спирайте приема на INTELENCE без преди това да сте разговаряли с Вашия лекар

От ХИВ терапията може да се почувствате по-здрави. Дори ако се чувствате по-добре, не спирайте приема на INTELENCE или Вашите други анти-ХИВ лекарства. Ако направите това, Вие увеличавате риска от развитие на вирусна резистентност. Уведомете първо Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с INTELENCE, е дадена по-долу.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- кожен обрив. Обривът обикновено е от лек до умерен. В редки случаи се съобщава за много сериозен обрив, който може да бъде потенциално животозастрашаващ. Поради това е важно веднага да уведомите Вашия лекар, при поява на обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва как да преодолеете симптомите и дали INTELENCE трябва да се спре;
- главоболие;
- диария, гадене.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- алергични реакции (свръхчувствителност);
- диабет, намаление на апетита;
- тревожност, сънливост, безсъние, нарушения на съня;
- мравучкане или болка в ръцете или ходилата, изтръпване, загуба на кожна чувствителност, загуба на памет, уморяемост;
- замъглено зрение;
- бъбречна недостатъчност, високо кръвно налягане, сърдечен инфаркт, задух при физическо усилие;
- повръщане, киселини от стомаха, коремна болка, раздуване на корема, възпаление на стомаха, газове в червата, запек, възпаление на устата, сухота в устата;
- нощно изпотяване, сърбеж, суха кожа;
- промени на някои стойности на кръвните клетки или биохимичните показатели. Те може да се видят от резултатите от изследванията на кръвта и/или урината. Вашият лекар ще Ви ги обясни. Примери: нисък брой червени кръвни клетки.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- намален брой бели кръвни клетки;
- симптоми на инфекция (например увеличени лимфни възли и висока температура);
- ярки сънища, обърканост, дезориентация, нервност, кошмари;
- сънливост, треперене, примаяване, припадъци, нарушение на вниманието;
- замаяност, мудност;
- стенокардия, неравномерен сърдечен ритъм;
- затруднено дишане;
- гадене, възпаление на панкреаса, повръщане на кръв;
- чернодробни проблеми, като хепатит, увеличен черен дроб;
- обилно потене, подуване на лицето и/или гърлото;
- подуване на гърдите при мъже.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- инсулт
- тежък кожен обрив с мехури или обелване на кожата, особено около устата или очите; това може да възникне по-често при деца и юноши отколкото при възрастни.

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- тежки реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с обрив, придружен с висока температура и възпаление на органи, като хепатит.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате INTELENCE

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте след 8 седмици от първото отваряне на бутилката.

Таблетките INTELENCE трябва да се съхраняват в оригиналната бутилка. Пазете бутилката плътно затворена, за да защитите лекарството от влага. Бутилката съдържа две малки торбички (със сушител), пазещи таблетките сухи. Тези торбички трябва да стоят в бутилката през цялото време и не бива да се поглъщат.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа INTELENCE

- Активното вещество е етравирин. Всяка таблетка INTELENCE съдържа 25 mg етравирин.
- Другите съставки са хипромелоза, микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат и лактоза (като монохидрат).

Как изглежда INTELENCE и какво съдържа опаковката

Този лекарствен продукт се предлага като бяла до почти бяла овална таблетка с делителна черта, с “TMC” от едната страна. Таблетката може да се разделя на две равни дози.

Всяка пластмасова бутилка съдържа 120 таблетки и две торбички за запазване на таблетките сухи.

Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Белгия

Производител

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04100 Borgo San Michele, Latina, Италия

За допълнителна информация относно това лекарство моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Дата на последно преразглеждане на листовката { MM/TTTT }

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.

Листовка: информация за потребителя

INTELENCE 100 mg таблетки етравирин (etravirine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява INTELENCE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете INTELENCE
3. Как да приемате INTELENCE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате INTELENCE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява INTELENCE и за какво се използва

INTELENCE съдържа активното вещество етравирин. INTELENCE принадлежи към група анти-ХИВ лекарства, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI).

INTELENCE е лекарство, използвано за лечение на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). INTELENCE действа посредством намаляване количеството на ХИВ във Вашия организъм. Това ще укрепи Вашата имунна система и ще намали риска от развитие на болести, свързани с ХИВ инфекцията.

INTELENCE се използва в комбинация с други анти-ХИВ лекарства за лечение на възрастни и деца на 2 и повече години, които са инфектирани с ХИВ и които преди са използвали други анти-ХИВ лекарства.

Вашият лекар ще обсъди с Вас коя комбинация от лекарства е най-добра във Вашия случай.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете INTELENCE

Не приемайте INTELENCE

- ако сте алергични към етравирин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако приемате елбасвир/гразопревир (лекарство за лечение на инфекция с хепатит С).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете INTELENCE.

INTELENCE не може да излекува ХИВ инфекцията. Той е част от лечение, намаляващо количеството на вируса в кръвта.

Старческа възраст

INTELENCE е използван само при ограничен брой пациенти на възраст 65 години или повече. Ако принадлежите към тази възрастова група, моля обсъдете приема на INTELENCE с Вашия лекар.

Тегло и повишаване на липидите и глюкозата в кръвта

По време на лечение за ХИВ може да се стигне до повишаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяване на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще Ви изследва за тези промени.

Проблеми с костите

Някои пациенти, приемащи комбинирана антиретровирусна терапия, може да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (загиване на костна тъкан, поради прекъсване на кръвоснабдяването на костта). Продължителността на комбинираното антиретровирусно лечение, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, силно потискане на имунната система, повишеният индекс на телесната маса и други, може да са някои от многото рискови фактори, за развитието на това заболяване. Признаци на остеонекроза са скованост на ставите, болки (особено в бедрото, коляното и рамото) и затруднения при движение. Ако забележите някои от тези симптоми, моля уведомете Вашия лекар.

Кажете на Вашия лекар за състоянието Ви

Уверете се, че сте проверили изложените по-долу точки и съобщете на Вашия лекар, ако някоя от тях се отнася за Вас.

- Уведомете Вашия лекар, ако получите **обрив**. Ако настъпи обрив, той обикновено се появява скоро след започването на анти- ХИВ лечението с INTELENCE и често изчезва за не повече от 1 до 2 седмици, дори ако приемът на това лекарство продължи. Рядко, по време на лечение с INTELENCE може да получите тежък кожен обрив с мехури или обелване на кожата, особено около устата или очите, или реакция на свръхчувствителност (алергична реакция, включваща обрив и висока температура, но също така подуване на лицето, езика или гърлото, затруднено дишане или преглъщане), която може да бъде потенциално животозастрашаваща. Моля, веднага съобщете на Вашия лекар, ако получите тези симптоми. Вашият лекар ще Ви посъветва как да се справите със симптомите и дали INTELENCE трябва да бъде спряно. Ако сте спрели лечението поради реакция на свръхчувствителност, Вие не трябва да започвате отново лечение с INTELENCE.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате или сте имали **проблеми с черния дроб**, включително хепатит В и/или С. Вашият лекар може да оцени колко тежко е Вашето чернодробно заболяване, преди да реши дали можете да приемате INTELENCE.
- Уведомете Вашия лекар веднага, ако забележите някакви **симптоми на инфекция**. При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция и предишни опортюнистични инфекции, признаци или симптоми на възпаление от предишните инфекции, могат да се появят скоро след започването на анти-ХИВ лечението. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, позволяващо му да се бори с инфекциите, които може да са били налице без очевидни симптоми.
- В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (заболяване, което настъпва, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост, започваща от ръцете и краката и преминаваща към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца, по-малки от 2 години и с тегло под 10 kg, тъй като потенциалните ползи и рискове не са установени.

Други лекарства и INTELENCE

INTELENCE може да взаимодейства с други лекарства. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

В повечето случаи INTELENCE се комбинира с анти-ХИВ лекарства, принадлежащи към друг клас. Някои комбинации обаче, не се препоръчват. В други случаи, може да се наложи засилено наблюдение/или промяна на дозата на лекарството. Затова винаги съобщавайте на Вашия лекар какви други анти-ХИВ лекарства приемате. Освен това, е много важно, внимателно да прочетете листовките, които се предоставят с тези лекарства. Следвайте указанията на Вашия лекар, по отношение на това какви лекарства могат да се комбинират.

Не се препоръчва комбинирането на INTELENCE със следните лекарства:

- типранавир/ритонавир, ефавиренц, невирапин, рилпивириин, индинавир, атазанавир/кобицистат, дарунавир/кобицистат (анти-ХИВ лекарства)
- карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин (лекарства за предотвратяване на припадъци)
- рифампицин, защото е противопоказан с усилени протеазни инхибитори и рифапентин (лекарства за лечение на инфекции като туберкулоза)
- продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (растителен продукт, използван при депресия).
- даклатасвир (лекарство за лечение на инфекция с хепатит С).

Уведомете Вашия лекар, ако приемате някое от изброените по-горе лекарства.

Ефектът на INTELENCE или други лекарства може да се повлияе, ако приемате INTELENCE заедно с някое от следните лекарства. Може да се наложи да се промени дозата на някои лекарства, тъй като техният лечебен ефект или нежелани реакции може да се повлияят, когато се комбинират с INTELENCE. Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- долутегравир, маравирик, ампренавир/ритонавир и фозампренавир/ритонавир (анти-ХИВ лекарства)
- амиодарон, бепридил, дигоксин, дизопирамид, флекаинид, лидокаин, мексилетин, пропafenон и хинидин (лекарства за лечение на сърдечни нарушения, например неритмична сърдечна дейност)
- варфарин (лекарство за намаляване на съсирването на кръвта). Вашият лекар трябва да провери състоянието на кръвта Ви.
- флуконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол (лекарства за лечение на гъбични инфекции)
- кларитромицин, рифабутин (антибиотици)
- артемистер/лумефантрин (лекарство за лечение на малария)
- диазепам (лекарства за проблеми със съня и/или тревожност)
- дексаметазон (кортикостероид, използван при различни състояния като възпаления и алергични реакции)
- аторвастатин, флувастатин, ловастатин, розувастатин, симвастатин (лекарства, понижаващи нивото на холестерола)
- циклоспорин, сиролимус, такролимус (имуносупресори – лекарства, използвани за потискане на имунната система)
- силденафил, варденафил, тадалафил (лекарства за лечение на еректилна дисфункция и/или белодробна артериална хипертония)
- клопидогрел (лекарство за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци).

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Уведомете веднага Вашия лекар, ако сте бременна. Бременни жени не трябва да приемат INTELENCE, освен ако специално не им е предписан от лекаря.

Поради възможността за нежелани реакции при кърмачетата се препоръчва жените да не кърмят, ако получават INTELENCE.

Не се препоръчва

Кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте машини, ако се чувствате сънливи или замаяни след приема на Вашите лекарства.

INTELENCE съдържа лактоза

Таблетките INTELENCE съдържат лактоза. Ако Вашият лекар Ви е уведомил, че имате непоносимост към някои захари (лактоза), свържете се с него, преди да вземете това лекарство.

INTELENCE съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате INTELENCE

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Употреба при възрастни

Препоръчителната доза INTELENCE е две таблетки два пъти дневно.

Сутрин приемете две таблетки INTELENCE от 100 mg след хранене.

Вечер приемете две таблетки 100 mg INTELENCE след хранене.

Употреба при деца и юноши на 2 и повече години с тегло поне 10 kg

Лекарят ще определи точната доза в зависимост от теглото на детето.

Лекарят ще Ви каже точно колко INTELENCE трябва да приема детето.

Указания за прием на INTELENCE за всички пациенти

Важно е да приемате INTELENCE след хранене. Ако приемете INTELENCE на празен стомах, само половината от количеството INTELENCE се абсорбира. Следвайте съветите на Вашия лекар относно вида на храните, които трябва да приемате с INTELENCE.

Поглъщайте таблетките INTELENCE цели, с чаша вода. Не дъвчете таблетките.

Ако не можете да погълнете таблетките INTELENCE цели, можете да направите следното:

- поставете таблетките в 5 ml (1 чаена лъжичка) вода или течност, достатъчна да покрие лекарството,
- разбъркайте добре за около 1 минута, докато водата придобие вид на мляко,
- по желание може да добавите още до 30 ml (2 супени лъжици) вода, а може и портокалов сок или мляко (не поставяйте таблетките директно в портокалов сок или мляко),
- изпийте я веднага,
- изплакнете чашата няколко пъти с вода, портокалов сок или мляко и изпивайте цялата течност всеки път, за да сте сигурни, че приемате цялата доза.

Ако смесвате INTELENCE таблетка(и) с течност, изпийте първо нея, преди другите течни анти-ХИВ лекарства, които трябва да приемете по същото време.

Свържете се с Вашия лекар, ако не можете да погълнете цялата доза, когато е смесена с течност.

Ако детето Ви трябва да приема INTELENCE таблетки, смесени с течност, много е важно да приеме цялата доза, така че в организма да попадне нужното количество лекарство. Ако не се приеме пълната доза, рискът от развитие на резистентност към вируса е по-висок. Свържете се с Вашия лекар, ако детето Ви не е в състояние да глътне цялата доза, когато е смесена с течност, тъй като може да се обмисли прием на друго лекарство за лечение на Вашето дете.

Когато приемате INTELENCE таблетки, не използвайте топли (40°C и повече) или газирани напитки.

Отстраняване на запушалката, защитена от деца



Пластмасовата бутилка е затворена със запушалка, защитена, от деца и трябва да бъде отворена по следния начин:

- Натиснете пластмасовата запушалка надолу, като същевременно я завъртите в посока, обратна на часовниковата стрелка.
- Махнете отвинтената запушалка.

Ако сте приели повече от необходимата доза INTELENCE

Свържете се веднага с Вашия лекар или фармацевт. Най-честите нежелани реакции при INTELENCE са обрив, диария, гадене и главоболие (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

Ако сте пропуснали да приемете INTELENCE

Ако забележите това **до 6 часа от времето, в което обикновено приемате INTELENCE**, Вие трябва да приемете таблетките веднага. Винаги приемайте таблетките след хранене. След това приемете следващата доза както обикновено. Ако забележите **след 6 часа**, тогава пропуснете приема и приемете следващите дози, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако повърнете след по-малко от 4 часа след приема на INTELENCE, вземете друга доза след хранене. Ако повърнете повече от 4 часа след приема на INTELENCE, не трябва да вземате друга доза до следващата редовно планирана доза.

Свържете се с Вашия лекар, ако не сте сигурни какво да направите, ако пропуснете доза или повърнете.

Не спирайте приема на INTELENCE без преди това да сте разговаряли с Вашия лекар

От ХИВ терапията може да се почувствате по-здрави. Дори ако се чувствате по-добре, не спирайте приема на INTELENCE или Вашите други анти-ХИВ лекарства. Ако направите това, Вие увеличавате риска от развитие на вирусна резистентност. Уведомете първо Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с INTELENCE, е дадена по-долу.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- кожен обрив. Обривът обикновено е от лек до умерен. В редки случаи се съобщава за много сериозен обрив, който може да бъде потенциално животозастрашаващ. Поради това е важно веднага да уведомите Вашия лекар, при поява на обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва как да преодолеете симптомите и дали INTELENCE трябва да се спре;
- главоболие;
- диария, гадене.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- алергични реакции (свръхчувствителност);
- диабет, намаление на апетита;
- тревожност, сънливост, безсъние, нарушения на съня;
- мравучкане или болка в ръцете или ходилата, изтръпване, загуба на кожна чувствителност, загуба на памет, уморяемост;
- замъглено зрение;
- бъбречна недостатъчност, високо кръвно налягане, сърдечен инфаркт, задух при физическо усилие;
- повръщане, киселини от стомаха, коремна болка, раздуване на корема, възпаление на стомаха, газове в червата, запек, възпаление на устата, сухота в устата;
- нощно изпотяване, сърбеж, суха кожа;
- промени на някои стойности на кръвните клетки или биохимичните показатели. Те може да се видят от резултатите от изследванията на кръвта и/или урината. Вашият лекар ще Ви ги обясни. Примери: нисък брой червени кръвни клетки.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- намален брой бели кръвни клетки;
- симптоми на инфекция (например увеличени лимфни възли и висока температура);
- ярки сънища, обърканост, дезориентация, нервност, кошмари;
- сънливост, треперене, примаяване, припадъци, нарушение на вниманието;
- замаяност, мудност;
- стенокардия, неравномерен сърдечен ритъм;
- затруднено дишане
- гадене, възпаление на панкреаса, повръщане на кръв;
- чернодробни проблеми, като хепатит, увеличен черен дроб;
- обилно потене, подуване на лицето и/или гърлото;
- подуване на гърдите при мъже.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- инсулт
- тежък кожен обрив с мехури или обелване на кожата, особено около устата или очите; това може да възникне по-често при деца и юноши отколкото при възрастни.

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- тежки реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с обрив, придружен с висока температура и възпаление на органи, като хепатит.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V***. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате INTELENCE

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Таблетките INTELENCE трябва да се съхраняват в оригиналната бутилка. Пазете бутилката плътно затворена, за да защитите лекарството от влага. Бутилката съдържа три малки торбички (със сушител), пазещи таблетките сухи. Тези торбички трябва да стоят в бутилката през цялото време и не бива да се поглъщат.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа INTELENCE

- Активното вещество е етравирин. Всяка таблетка INTELENCE съдържа 100 mg етравирин.
- Другите съставки са хипромелоза, микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат и лактоза (като монохидрат).

Как изглежда INTELENCE и какво съдържа опаковката

Този лекарствен продукт се предлага като бяла до почти бяла овална таблетка, с “T125” от едната страна и “100” от другата страна.

Всяка пластмасова бутилка съдържа 120 таблетки и три торбички за запазване на таблетките сухи.

Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Белгия

Производител

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04100 Borgo San Michele, Latina, Италия

За допълнителна информация относно това лекарство моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Дата на последно преразглеждане на листовката { ММ/ГГГГ }

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.

Листовка: информация за потребителя

INTELENCE 200 mg таблетки етравирин (etravirine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява INTELENCE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете INTELENCE
3. Как да приемате INTELENCE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате INTELENCE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява INTELENCE и за какво се използва

INTELENCE съдържа активното вещество етравирин. INTELENCE принадлежи към група анти-ХИВ лекарства, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI).

INTELENCE е лекарство, използвано за лечение на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ). INTELENCE действа посредством намаляване количеството на ХИВ във Вашия организъм. Това ще укрепи Вашата имунна система и ще намали риска от развитие на болести, свързани с ХИВ инфекцията.

INTELENCE се използва в комбинация с други анти-ХИВ лекарства за лечение на възрастни и деца на 2 и повече години, които са инфектирани с ХИВ и които преди са използвали други анти-ХИВ лекарства.

Вашият лекар ще обсъди с Вас коя комбинация от лекарства е най-добра във Вашия случай.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете INTELENCE

Не приемайте INTELENCE

- ако сте алергични към етравирин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако приемате елбасвир/гразопревир (лекарство за лечение на инфекция с хепатит С).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете INTELENCE.

INTELENCE не може да излекува ХИВ инфекцията. Той е част от лечение, намаляващо количеството на вируса в кръвта.

Старческа възраст

INTELENCE е използван само при ограничен брой пациенти на възраст 65 години или повече. Ако принадлежите към тази възрастова група, моля обсъдете приема на INTELENCE с Вашия лекар.

Тегло и повишаване на липидите и глюкозата в кръвта

По време на лечение за ХИВ може да се стигне до повишаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяване на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще Ви изследва за тези промени.

Проблеми с костите

Някои пациенти, приемащи комбинирана антиретровирусна терапия, може да развият костно заболяване, наречено остеонекроза (загиване на костна тъкан, поради прекъсване на кръвоснабдяването на костта). Продължителността на комбинираното антиретровирусно лечение, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, силно потискане на имунната система, повишеният индекс на телесната маса и други, може да са някои от многото рискови фактори, за развитието на това заболяване. Признаци на остеонекроза са скованост на ставите, болки (особено в бедрото, коляното и рамото) и затруднения при движение. Ако забележите някои от тези симптоми, моля уведомете Вашия лекар.

Кажете на Вашия лекар за състоянието Ви

Уверете се, че сте проверили изложените по-долу точки и съобщете на Вашия лекар, ако някоя от тях се отнася за Вас.

- Уведомете Вашия лекар, ако получите **обрив**. Ако настъпи обрив, той обикновено се появява скоро след започването на анти-ХИВ лечението с INTELENCE и често изчезва за не повече от 1 до 2 седмици, дори ако приемът на това лекарство продължи. Рядко, по време на лечение с INTELENCE може да получите тежък кожен обрив с мехури или обелване на кожата, особено около устата или очите, или реакция на свръхчувствителност (алергична реакция, включваща обрив и висока температура, но също така подуване на лицето, езика или гърлото, затруднено дишане или преглъщане), която може да бъде потенциално животозастрашаваща. Моля, веднага съобщете на Вашия лекар, ако получите тези симптоми. Вашият лекар ще Ви посъветва как да се справите със симптомите и дали INTELENCE трябва да бъде спряно. Ако сте спрели лечението поради реакция на свръхчувствителност, Вие не трябва да започвате отново лечение с INTELENCE.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате или сте имали **проблеми с черния дроб**, включително хепатит В и/или С. Вашият лекар може да оцени колко тежко е Вашето чернодробно заболяване, преди да реши дали можете да приемате INTELENCE.
- Уведомете Вашия лекар веднага, ако забележите някакви **симптоми на инфекция**. При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция и предишни опортюнистични инфекции, признаци или симптоми на възпаление от предишните инфекции, могат да се появят скоро след започването на анти-ХИВ лечението. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, позволяващо му да се бори с инфекциите, които може да са били налице без очевидни симптоми.
- В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (заболяване, което настъпва, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост, започваща от ръцете и краката и преминаваща към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца, по-малки от 2 години и с тегло под 10 kg, тъй като потенциалните ползи и рискове не са установени.

Други лекарства и INTELENCE

INTELENCE може да взаимодейства с други лекарства. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да примете други лекарства.

В повечето случаи INTELENCE се комбинира с анти-ХИВ лекарства, принадлежащи към друг клас. Някои комбинации обаче, не се препоръчват. В други случаи, може да се наложи засилено наблюдение/или промяна на дозата на лекарството. Затова винаги съобщавайте на Вашия лекар какви други анти-ХИВ лекарства приемате. Освен това, е много важно, внимателно да прочетете листовките, които се предоставят с тези лекарства. Следвайте указанията на Вашия лекар, по отношение на това какви лекарства могат да се комбинират.

Не се препоръчва комбинирането на INTELENCE със следните лекарства

- типранавир/ритонавир, ефавиренц, невирапин, рилпивириин, индинавир, атазанавир/кобицистат, дарунавир/кобицистат (анти-ХИВ лекарства)
- карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин (лекарства за предотвратяване на припадъци)
- рифампицин, защото е противопоказан с усилен протезни инхибитори и рифапентин (лекарства за лечение на инфекции като туберкулоза)
- продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (растителен продукт, използван при депресия)
- даклатасвир (лекарство за лечение на инфекция с хепатит С).

Уведомете Вашия лекар, ако приемате някое от изброените по-горе лекарства.

Ефектът на INTELENCE или други лекарства може да се повлияе, ако приемате INTELENCE заедно с някое от следните лекарства. Може да се наложи да се промени дозата на някои лекарства, тъй като техният лечебен ефект или нежелани реакции може да се повлияят, когато се комбинират с INTELENCE.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- долутегравир, маравирик, ампренавир/ритонавир и фозампренавир/ритонавир (анти-ХИВ лекарства)
- амиодарон, бепридил, дигоксин, дизопирамид, флекаинид, лидокаин, мексилетин, пропafenон и хинидин (лекарства за лечение на сърдечни нарушения, например неритмична сърдечна дейност)
- варфарин (лекарство за намаляване на съсирването на кръвта). Вашият лекар трябва да провери състоянието на кръвта Ви.
- флуконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол (лекарства за лечение на гъбични инфекции)
- кларитромицин, рифабутин (антибиотици)
- артемизинин/лумефантрин (лекарство за лечение на малария)
- диазепам (лекарства за проблеми със съня и/или тревожност)
- дексаметазон (кортикостероид, използван при различни състояния като възпаления и алергични реакции)
- аторвастатин, флувастатин, ловастатин, розувастатин, симвастатин (лекарства, понижаващи нивото на холестерола)
- циклоспорин, сиролимус, такролимус (имуносупресори – лекарства, използвани за потискане на имунната система)
- силденафил, вardenafil, тадалафил (лекарства за лечение на еректилна дисфункция и/или белодробна артериална хипертония)
- клопидогрел (лекарство за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци).

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Уведомете веднага Вашия лекар, ако сте бременна. Бременни жени не трябва да приемат INTELENCE, освен ако специално не им е предписан от лекаря.

Поради възможността за нежелани реакции при кърмачетата се препоръчва жените да не кърмят, ако получават INTELENCE.

Не се препоръчва

кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте машини, ако се чувствате сънливи или замаяни след приема на Вашите лекарства.

INTELENCE съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате INTELENCE

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Употреба при възрастни

Препоръчителната доза INTELENCE е една таблетка два пъти дневно.

Сутрин приемете една таблетка INTELENCE от 200 милиграма след хранене.

Вечер приемете една таблетка INTELENCE от 200 милиграма след хранене.

Употреба при деца и юноши на 2 и повече години с тегло поне 10 kg

Лекарят ще определи точната доза в зависимост от теглото на детето.

Лекарят ще Ви каже точно колко INTELENCE трябва да приема детето.

Указания за прием на INTELENCE за всички пациенти

Важно е да приемате INTELENCE след хранене. Ако приемете INTELENCE на празен стомах, само половината от количеството INTELENCE се абсорбира. Следвайте съветите на Вашия лекар относно вида на храните, които трябва да приемате с INTELENCE.

Поглъщайте таблетката INTELENCE цяла с чаша вода. Не дъвчете таблетката.

Ако не можете да погълнете таблетката INTELENCE цяла, можете да направите следното:

- поставете таблетката в 5 ml (1 чаена лъжичка) вода или течност, достатъчна да покрие лекарството,
- разбъркайте добре за около 1 минута, докато водата придобие вид на мляко,
- по желание може да добавите още до 30 ml (2 супени лъжици) вода, а може и портокалов сок или мляко (не поставяйте таблетката директно в портокалов сок или мляко),
- изпийте я веднага,
- изплакнете чашата няколко пъти с вода, портокалов сок или мляко и изпивайте цялата течност всеки път, за да сте сигурни, че приемате цялата доза.

Ако смесвате INTELENCE таблетка(и) с течност, изпийте първо нея, преди другите течни анти-ХИВ лекарства, които трябва да приемете по същото време.

Свържете се с Вашия лекар, ако не можете да погълнете цялата доза, когато е смесена с течност.

Ако детето Ви трябва да приема INTELENCE таблетки, смесени с течност, много е важно да приеме цялата доза, така че в организма да попадне нужното количество лекарство. Ако не се

приеме пълната доза, рискът от развитие на резистентност към вируса е по-висок. Свържете се с Вашия лекар, ако детето Ви не е в състояние да глътне цялата доза, когато е смесена с течност, тъй като може да се обмисли прием на друго лекарство за лечение на Вашето дете.

Когато приемате INTELENCE таблетки, не използвайте топли (40°C и повече) или газирани напитки.

Отстраняване на запушалката, защитена от деца



Пластмасовата бутилка е затворена със запушалка, защитена от деца, и трябва да бъде отворена по следния начин:

- Натиснете пластмасовата запушалка надолу, като същевременно я завъртите в посока, обратна на часовниковата стрелка.
- Махнете отвинтената запушалка.

Ако сте приели повече от необходимата доза INTELENCE

Свържете се веднага с Вашия лекар или фармацевт. Най-честите нежелани реакции при INTELENCE са обрив, диария, гадене и главоболие (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

Ако сте пропуснали да приемете INTELENCE

Ако забележите това **до 6 часа от времето, в което обикновено приемате INTELENCE**, Вие трябва да приемете таблетките веднага. Винаги приемайте таблетките след хранене. След това приемете следващата доза както обикновено. Ако забележите **след 6 часа**, тогава пропуснете приема и приемете следващите дози, както обикновено.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако повърнете след по-малко от 4 часа след приема на INTELENCE, вземете друга доза след хранене. Ако повърнете повече от 4 часа след приема на INTELENCE, не трябва да вземате друга доза до следващата редовно планирана доза.

Свържете се с Вашия лекар, ако не сте сигурни какво да направите, ако пропуснете доза или повърнете.

Не спирайте приема на INTELENCE без преди това да сте разговаряли с Вашия лекар

От ХИВ терапията може да се почувствате по-здрави. Дори ако се чувствате по-добре, не спирайте приема на INTELENCE или Вашите други анти-ХИВ лекарства. Ако направите това, Вие увеличавате риска от развитие на вирусна резистентност. Уведомете първо Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с INTELENCE, е дадена по-долу.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- кожен обрив. Обривът обикновено е от лек до умерен. В редки случаи се съобщава за много сериозен обрив, който може да бъде потенциално животозастрашаващ. Поради това е важно веднага да уведомите Вашия лекар, при поява на обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва как да преодолеете симптомите и дали INTELENCE трябва да се спре;
- главоболие;
- диария, гадене.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- алергични реакции (свръхчувствителност);
- диабет, намаление на апетита;
- тревожност, сънливост, безсъние, нарушения на съня;
- мравучкане или болка в ръцете или ходилата, изтръпване, загуба на кожна чувствителност, загуба на памет, уморяемост;
- замъглено зрение;
- бъбречна недостатъчност, високо кръвно налягане, сърдечен инфаркт, задух при физическо усилие;
- повръщане, киселини от стомаха, коремна болка, раздуване на корема, възпаление на стомаха, газове в червата, запек, възпаление на устата, сухота в устата;
- нощно изпотяване, сърбеж, суха кожа;
- промени на някои стойности на кръвните клетки или биохимичните показатели. Те може да се видят от резултатите от изследванията на кръвта и/или урината. Вашият лекар ще Ви ги обясни. Примери: нисък брой червени кръвни клетки.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- намален брой бели кръвни клетки;
- симптоми на инфекция (например увеличени лимфни възли и висока температура);
- ярки сънища, обърканост, дезориентация, нервност, кошмари;
- сънливост, треперене, примаяване, припадъци, нарушение на вниманието;
- замаяност, мудност;
- стенокардия, неравномерен сърдечен ритъм;
- затруднено дишане;
- гадене, възпаление на панкреаса, повръщане на кръв;
- чернодробни проблеми, като хепатит, увеличен черен дроб;
- обилно потене, подуване на лицето и/или гърлото;
- подуване на гърдите при мъже.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- инсулт
- тежък кожен обрив с мехури или обелване на кожата, особено около устата или очите; това може да възникне по-често при деца и юноши отколкото при възрастни.

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- тежки реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с обрив, придружен с висока температура и възпаление на органи, като хепатит.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате INTELENCE

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте след 6 седмици от първото отваряне на бутилката.

Таблетките INTELENCE трябва да се съхраняват в оригиналната бутилка. Пазете бутилката плътно затворена, за да защитите лекарството от влага. Бутилката съдържа три малки торбички (със сушител), пазещи таблетките сухи. Тези торбички трябва да стоят в бутилката през цялото време и не бива да се поглъщат.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа INTELENCE

- Активното вещество е етравинин. Всяка таблетка INTELENCE съдържа 200 mg етравинин.
- Другите съставки са хипромелоза, силисифицирана микрокристална целулоза, микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат.

Как изглежда INTELENCE и какво съдържа опаковката

Този лекарствен продукт се предлага като бяла до почти бяла, двойноизпъкнала, продълговата таблетка, с означение "T200" от едната страна.

Всяка пластмасова бутилка съдържа 60 таблетки и три торбички за запазване на таблетките сухи.

Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Белгия

Производител

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04100 Borgo San Michele, Latina, Италия

За допълнителна информация относно това лекарство моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Дата на последно преразглеждане на листовката { ММ/ГГГГ }

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.