ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INTELENCE 25 mg Tabletten
INTELENCE 100 mg Tabletten
INTELENCE 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

INTELENCE 25 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 25 mg Etravirin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 40 mg Lactose (als Monohydrat).
Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium und ist daher nahezu natriumfrei.

INTELENCE 100 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 100 mg Etravirin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 160 mg Lactose (als Monohydrat).
Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium und ist daher nahezu natriumfrei.

INTELENCE 200 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 200 mg Etravirin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium und ist daher nahezu natriumfrei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

INTELENCE 25 mg Tabletten

Tablette
Weiße bis gebrochen weiße, ovale Tablette mit Bruchkerbe mit der Prägung „TMC“ auf einer Seite. Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

INTELENCE 100 mg Tabletten

Tablette
Weiße bis gebrochen weiße, ovale Tablette mit der Prägung „T125“ auf der einen und „100“ auf der anderen Seite.

INTELENCE 200 mg Tabletten

Tablette
Weiße bis gebrochen weiße, bikonvexe, längliche Tablette mit der Prägung „T200“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

INTELENCE in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln wird angewendet für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten und bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist.

Dosierung

INTELENCE ist stets zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen.

Erwachsene
Die empfohlene Dosis von Etravirin für Erwachsene ist 200 mg (eine 200-mg-Tablette oder zwei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich nach einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche (2 Jahre bis unter 18 Jahre)
Die empfohlene Dosis von Etravirin für pädiatrische Patienten (2 Jahre bis unter 18 Jahre und mindestens 10 kg Körpergewicht) basiert auf dem Körpergewicht (siehe folgende Tabelle). Die INTELENCE Tablette(n) sollte(n) nach einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 1: Empfohlene Etravirin-Dosis für pädiatrische Patienten von 2 Jahren bis unter 18 Jahren

Körpergewicht	Dosis	Tabletten
≥ 10 bis < 20 kg	100 mg zweimal täglich.	vier 25 mg Tabletten zweimal täglich oder eine 100 mg Tablette zweimal täglich
≥ 20 bis < 25 kg	125 mg zweimal täglich	fünf 25 mg Tabletten zweimal täglich oder eine 100 mg Tablette und eine 25 mg Tablette zweimal täglich
≥ 25 bis < 30 kg	150 mg zweimal täglich	sechs 25 mg Tabletten zweimal täglich oder eine 100 mg Tablette und zwei 25 mg Tabletten zweimal täglich
≥ 30 kg	200 mg zweimal täglich	acht 25 mg Tabletten zweimal täglich oder zwei 100 mg Tabletten zweimal täglich oder eine 200 mg Tablette zweimal täglich

Vergessene Dosis

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis INTELENCE vergessen hat und dies innerhalb von 6 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, sollte der Patient die Einnahme so bald wie möglich nach einer Mahlzeit nachholen und dann die nächste Dosis wieder zur gewohnten Zeit einnehmen. Wenn ein Patient die Einnahme einer Dosis vergessen hat und der übliche Einnahmezeitpunkt mehr als 6 Stunden zurückliegt, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht mehr nachholen und mit seinem gewohnten Dosierungsschema einfach fortfahren.

Wenn der Patient innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels erbricht, sollte so bald wie möglich eine weitere Dosis INTELENCE nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn der Patient später als 4 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels erbricht, muss er bis zum nächsten üblichen Einnahmezeitpunkt keine weitere Dosis einnehmen.

Ältere Patienten
Es liegen nur begrenzt Informationen zur Anwendung von INTELENCE bei Patienten > 65 Jahre vor (siehe Abschnitt 5.2), weshalb INTELENCE mit Vorsicht in dieser Patientengruppe angewendet werden soll.

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit milder oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) scheint eine Dosisanpassung nicht erforderlich; INTELENCE sollte bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Die Pharmakokinetik von Etravirin wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht. Deshalb wird INTELENCE bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche (unter 2 Jahren)
INTELENCE sollte nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden. Zurzeit vorliegende Daten für Kinder zwischen 1 und 2 Jahren werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben und legen nahe, dass der Nutzen die Risiken der Behandlung in dieser Altersgruppe nicht überwiegt. Für Kinder unter 1 Jahr liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Die Patienten sollen angewiesen werden, die Tablette(n) im Ganzen mit einer Flüssigkeit wie z. B. Wasser zu schlucken. Patienten, die die Tablette(n) nicht im Ganzen schlucken können, können die Tablette(n) in einem Glas Wasser auflösen (siehe Abschnitt 4.4).
Hinweise zur Auflösung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Elbasvir/Grazoprevir (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

INTELENCE sollte am besten mit anderen antiretroviralen Mitteln, die eine Wirksamkeit gegen das Virus des Patienten aufweisen, kombiniert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die mit viralen Stämmen infiziert sind, die 3 oder mehr der Mutationen V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V und G190A/S aufweisen, wurde eine verringerte virologische Ansprechrate auf Etravirin beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Die Schlussfolgerungen bezüglich der Relevanz bestimmter Mutationen oder Mutationsmuster können sich mit weiteren Daten ändern, und es wird empfohlen, immer die aktuellen Interpretationssysteme zur Analyse der Resistenztestergebnisse zu Rate zu ziehen.

Zur Kombination von Etravirin mit Raltegravir oder Maraviroc liegen keine Daten außer zu den Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) vor.

Schwere Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Etravirin wurden schwere Nebenwirkungen auf der Haut berichtet. In klinischen Studien wurden Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme selten (< 0,1%) berichtet. Die Behandlung mit INTELENCE sollte abgebrochen werden, wenn sich eine schwere Hautreaktion entwickelt.

Die klinischen Daten sind begrenzt, und bei Patienten mit einer Vorgeschichte von NNRTI-assoziierten Hautreaktionen kann ein erhöhtes Risiko für Hautreaktionen nicht ausgeschlossen werden. Bei diesen Patienten ist, besonders im Fall einer schweren Arzneimittelreaktion der Haut in der Vorgeschichte, Vorsicht angeraten.

Mit der Anwendung von Etravirin wurden Fälle von schweren Überempfindlichkeitssyndromen, einschließlich DRESS (Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) und TEN (toxische epidermale Nekrolyse), manchmal tödlich, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das DRESS-Syndrom ist durch Ausschlag, Fieber, Eosinophilie und systemischer Beteiligung (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, schweren Ausschlag oder Ausschlag begleitet von Fieber, allgemeinem Unwohlsein, Fatigue, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Bläschen, Läsionen im Mundbereich, Konjunktivitis, Hepatitis und Eosinophilie) charakterisiert. Die Zeit bis zum Auftreten beträgt normalerweise etwa 3-6 Wochen, und der Ausgang nach Absetzen und Beginn einer Kortikosteroidtherapie ist in den meisten Fällen günstig.

Patienten sollten darüber informiert werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn schwerer Ausschlag oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Patienten, bei denen während der Therapie eine Überempfindlichkeitsreaktion diagnostiziert wird, müssen INTELENCE umgehend absetzen.

Ein verzögertes Absetzen der INTELENCE-Behandlung nach dem Auftreten von schwerem Ausschlag kann zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen.

Patienten, bei denen die Behandlung wegen schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen abgebrochen wurde, dürfen die Therapie mit INTELENCE nicht wieder beginnen.

Hautausschlag

Es wurde bei der Anwendung von Etravirin über Hautausschlag berichtet. Der Hautausschlag war am häufigsten leicht bis mäßig ausgeprägt, trat in der zweiten Therapiewoche auf und war nach Woche 4 selten. Der Hautausschlag war meistens selbstlimitierend und klang im Allgemeinen innerhalb von 1-2 Wochen bei fortgeführter Therapie ab. Der Arzt sollte sich beim Verschreiben von INTELENCE an Frauen bewusst sein, dass Hautausschlag bei Frauen häufiger auftrat (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern, die die Tablette(n) nicht im Ganzen schlucken können, kann/können die Tablette(n) in Flüssigkeit aufgelöst werden. Dies sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn es wahrscheinlich ist, dass das Kind die gesamte Dosis der Tablette(n) in Flüssigkeit einnehmen wird (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6). Die Bedeutung der Einnahme der gesamten Dosis muss dem Kind und seiner Pflegeperson gegenüber hervorgehoben werden, um eine zu geringe Exposition und ein fehlendes virologisches Ansprechen zu vermeiden. Falls Zweifel darüber bestehen, dass ein Kind die gesamte Dosis der in der Flüssigkeit aufgelösten Tablette(n) einnimmt, muss eine Behandlung mit einem anderen antiretroviralen Arzneimittel in Betracht gezogen werden.

Ältere Patienten

Die Erfahrung bei geriatrischen Patienten ist begrenzt: in den Phase-III-Studien erhielten 6 Patienten, die 65 Jahre oder älter waren und 53 Patienten zwischen 56-64 Jahren Etravirin. Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten > 55 Jahre waren mit denen bei jüngeren Patienten vergleichbar (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)

Schwangerschaft

Im Hinblick auf die erhöhte Etravirinexposition während der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten bei schwangeren Patientinnen, die gleichzeitig andere Arzneimittel benötigen oder Begleiterkrankungen haben, die die Etravirinexposition weiter erhöhen können.

Patienten mit Begleiterkrankungen

Leberfunktionsstörung
Etravirin wird hauptsächlich durch die Leber metabolisiert und eliminiert und ist größtenteils an Plasmaproteine gebunden. Effekte durch Exposition mit ungebundenem Wirkstoff können erwartet werden (wurde nicht untersucht). Deshalb ist bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion Vorsicht geboten. Etravirin wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht, weshalb eine Anwendung bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Koinfektion mit HBV (Hepatitis-B-Virus) oder HCV (Hepatitis-C-Virus)
Aufgrund der derzeit begrenzten Verfügbarkeit von Daten ist bei Patienten, die mit dem Hepatitis-B- oder -C-Virus koinfiziert sind, Vorsicht geboten. Ein potenziell erhöhtes Risiko für eine Erhöhung der Leberenzyme kann nicht ausgeschlossen werden.

Gewicht und metabolische Parameter
Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Immunrekonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und schwere klinische Zustände oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Zytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie. Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immunreaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Osteonekrose

Obwohl die Ätiologie als multifaktoriell (einschließlich Kortikosteroidtherapie, Alkoholkonsum, schwerer Immunsuppression, höherem Body-Mass-Index) angesehen wird, wurde besonders bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitexposition gegenüber einer CART über Fälle von Osteonekrose berichtet. Patienten sollten angewiesen werden, medizinischen Rat zu suchen, wenn sie Gelenkschmerzen, Gelenksteifigkeit oder Beschwerden bei Bewegungen verspüren.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Aufgrund einer ausgeprägten pharmakokinetischen Wechselwirkung (76%ige Verringerung der Etravirin-AUC), die die virologische Ansprechrate auf Etravirin erheblich beeinträchtigen könnte, wird nicht empfohlen Etravirin mit Tipranavir/Ritonavir zu kombinieren.

Die Kombination von Etravirin mit Daclatasvir, Atazanavir/Cobicistat oder Darunavir/Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Weitere Informationen über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln siehe Abschnitt 4.5.

Lactose-Unverträglichkeit und Lactase-Mangel

INTELENCE 25 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 40 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

INTELENCE 100 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 160 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Etravirinverfügbarkeit beeinflussen

Etravirin wird durch CYP3A4, CYP2C9 und CYP2C19 metabolisiert, und die Metabolite werden dann durch Uridindiphosphat-Glucuronosyl-Transferase (UDPGT) glucuronidiert. Arzneimittel, die CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2C19 induzieren, können die Clearance von Etravirin erhöhen und damit zu verminderten Plasmakonzentrationen von Etravirin führen.
Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin mit Arzneimitteln, die CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2C19 inhibieren, kann die Clearance von Etravirin senken und zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Etravirin führen.

Arzneimittel, die durch die Anwendung von Etravirin beeinflusst werden

Etravirin ist ein schwacher Induktor von CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin mit Arzneimitteln, die hauptsächlich von CYP3A4 metabolisiert werden, kann zu verminderten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen und somit deren therapeutische Wirkung abschwächen oder verkürzen.
Etravirin ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C9 und CYP2C19. Etravirin ist ebenfalls ein schwacher Inhibitor des P-Glycoproteins. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die hauptsächlich von CYP2C9 oder CYP2C19 metabolisiert oder durch das P-Glycoprotein transportiert werden, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen und somit deren therapeutische Wirkungen verstärken oder verlängern oder ihr Nebenwirkungsprofil verändern.

Bekannte und theoretisch mögliche Wechselwirkungen mit ausgewählten antiretroviralen und nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Wechselwirkungstabelle
Wechselwirkungen zwischen Etravirin und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 2 aufgeführt (Anstieg ist als „↑“ gekennzeichnet, Abnahme als „↓“, keine Veränderung als „↔“, keine Durchführung als „nicht durchgeführt“, Konfidenzintervall als „KI“).

Tabelle 2: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	**Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel Kleinste Fehlerquadrate der Mittleren Raten (90% KI; 1,00 = keine Wirkung)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung**
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale Arzneimitel		
NRTIs		
Didanosin 400 mg einmal täglich	<u>Didanosin</u> AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C_{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) C_{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die PK-Parameter von Didanosin und Etravirin nachgewiesen. INTELENCE und Didanosin können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Tenofovir-Disoproxil 245 mg einmal täglich[b]	<u>Tenofovir</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>Etravirin</u> AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C_{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) C_{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die PK-Parameter von Tenofovir und Etravirin nachgewiesen. INTELENCE und Tenofovir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Andere NRTIs	Nicht untersucht. Aufgrund der vorwiegend renalen Ausscheidungswege anderer NRTIs (z. B. Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin und Zidovudin) werden jedoch keine Wechselwirkungen erwartet.	INTELENCE kann mit diesen NRTIs ohne Dosisanpassung angewendet werden.
NNRTIs		
Efavirenz Nevirapin Rilpivirin	Die Kombination von zwei NNRTIs hat sich als nicht vorteilhaft erwiesen. Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin und Efavirenz oder Nevirapin kann eine deutliche Verringerung der Plasmakonzentration von Etravirin und den Verlust der therapeutischen Wirkung von Etravirin verursachen. Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin und Rilpivirin kann eine Verringerung der Plasmakonzentration von Rilpivirin und den Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin verursachen.	Es wird nicht empfohlen, INTELENCE gleichzeitig mit anderen NNRTIs anzuwenden.
HIV-Protease-Inhibitoren (PIs) - Ungeboostert (d. h. ohne gleichzeitige Anwendung mit niedrig-dosiertem Ritonavir)		
Indinavir	Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin und Indinavir kann eine deutliche Verringerung der Plasmakonzentration von Indinavir und den Verlust der therapeutischen Wirkung von Indinavir verursachen.	Es wird nicht empfohlen, INTELENCE gleichzeitig mit Indinavir anzuwenden.
HIV-PIs - geboostert mit niedrig-dosiertem Ritonavir		
Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg einmal täglich	<u>Atazanavir</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>Etravirin</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 und Atazanavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.

Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich	<u>Darunavir</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>Etravirin</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 und Darunavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden (siehe auch Abschnitt 5.1).
Fosamprenavir/ Ritonavir 700/100 mg zweimal täglich	<u>Amprenavir</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>Etravirin</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Für Amprenavir/Ritonavir und Fosamprenavir/Ritonavir kann eine Dosisreduktion erforderlich sein, wenn sie gleichzeitig mit INTELENCE angewendet werden. Für diese Dosisreduktion kann die orale Lösung erwogen werden.
Lopinavir/Ritonavir (Tablette) 400/100 mg zweimal täglich	<u>Lopinavir</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>Etravirin</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 und Lopinavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Saquinavir/Ritonavir 1.000/100 mg zweimal täglich	<u>Saquinavir</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>Etravirin</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 und Saquinavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg zweimal täglich	<u>Tipranavir</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>Etravirin</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C_{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C_{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Es wird nicht empfohlen, Tipranavir/Ritonavir gleichzeitig mit INTELENCE anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).
HIV-PIs - geboostert mit Cobicistat		
Atazanavir/Cobicistat Darunavir/Cobicistat	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin und Atazanavir/Cobicistat oder Darunavir/Cobicistat kann die Plasmakonzentration des PI und/oder von Cobicistat verringern, was zum Verlust der therapeutischen Wirkung und zu Resistenzentwicklung führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von INTELENCE und Atazanavir/Cobicistat oder Darunavir/Cobicistat wird nicht empfohlen.

CCR5-Antagonisten		
Maraviroc 300 mg zweimal täglich Maraviroc/Darunavir/ Ritonavir 150/600/100 mg zweimal täglich	<u>Maraviroc</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>Etravirin</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C_{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) C_{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>Maraviroc*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57-3,74) C_{min} ↑ 5,27 (4,51-6,15) C_{max} ↑ 1,77 (1,20-2,60) * verglichen mit Maraviroc 150 mg zweimal täglich.	Die empfohlene Dosis für Maraviroc in Kombination mit INTELENCE und einem PI ist 150 mg zweimal täglich, außer für Fosamprenavir/Ritonavir, was nicht zusammen mit Maraviroc empfohlen wird. Eine Dosisanpassung für INTELENCE ist nicht erforderlich. (Siehe auch Abschnitt 4.4).
Fusions-Inhibitoren		
Enfuvirtid 90 mg zweimal täglich	<u>Etravirin*</u> AUC ↔[a] C_{0h} ↔[a] Enfuvirtid-Konzentration nicht untersucht, keine Wechselwirkung zu erwarten. *basierend auf pharmakokinetischen Analysen der Patientenkollektive	Weder für INTELENCE noch für Enfuvirtid werden Wechselwirkungen erwartet, wenn sie gleichzeitig angewendet werden.
Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren		
Dolutegravir 50 mg einmal täglich Dolutegravir + Darunavir/Ritonavir 50 mg einmal täglich + 600/100 mg zweimal täglich Dolutegravir + Lopinavir/Ritonavir 50 mg einmal täglich + 400/100 mg zweimal täglich	<u>Dolutegravir</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>Etravirin</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a] <u>Dolutegravir</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>Etravirin</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a] <u>Dolutegravir</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>Etravirin</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Etravirin hat die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir signifikant gesenkt. Der Effekt von Etravirin auf die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir wurde durch die gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir abgeschwächt und wird durch Atazanavir/Ritonavir voraussichtlich abgeschwächt werden. INTELENCE soll nur zusammen mit Dolutegravir angewendet werden, wenn gleichzeitig Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir angewendet werden. Diese Kombination kann ohne Dosisanpassung angewendet werden.
Raltegravir 400 mg zweimal täglich	<u>Raltegravir</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>Etravirin</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 und Raltegravir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.

ANTIARRHYTHMIKA		
Digoxin 0,5 mg Einzeldosis	<u>Digoxin</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE und Digoxin können ohne Dosisanpassungen angewendet werden. Es wird empfohlen, die Digoxinspiegel zu überwachen, wenn Digoxin mit INTELENCE kombiniert wird.
Amiodaron Bepridil Disopyramid Flecainid Lidocain (systemisch) Mexiletin Propafenon Chinidin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass INTELENCE die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika vermindert.	Vorsicht ist geboten, und falls möglich wird eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen der Antiarrhythmika empfohlen, wenn sie gleichzeitig mit INTELENCE angewendet werden.
ANTIBIOTIKA		
Azithromycin	Nicht untersucht. Basierend auf dem biliären Eliminierungsweg von Azithromycin sind keine Wechselwirkungen zwischen Azithromycin und INTELENCE zu erwarten.	INTELENCE und Azithromycin können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich	<u>Clarithromycin</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-OH-Clarithromycin</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>Etravirin</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C_{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C_{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Die Clarithromycin-Verfügbarkeit war durch Etravirin vermindert, die Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin jedoch erhöht. Da 14-Hydroxy-Clarithromycin eine verminderte Aktivität gegen den *Mycobacterium-avium*-Komplex (MAC) aufweist, kann die Gesamtaktivität gegen dieses Pathogen verändert sein; deshalb sollten für die Behandlung des MAC Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.
ANTIKOAGULANZIEN		
Warfarin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Etravirin die Plasmakonzentrationen von Warfarin erhöht.	Es wird empfohlen, die *international normalised ratio* (INR-Werte) zu überwachen, wenn Warfarin mit INTELENCE kombiniert wird.
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin die Plasmakonzentrationen von Etravirin verringern.	Eine Kombination wird nicht empfohlen.

ANTIMYKOTIKA		
Fluconazol 200 mg einmal morgens	Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C_{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) C_{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) Etravirin AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C_{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) C_{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE und Fluconazol können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Itraconazol Ketoconazol Posaconazol	Nicht untersucht. Posaconazol, ein potenter CYP3A4-Inhibitor, kann die Plasmakonzentrationen von Etravirin erhöhen. Itraconazol und Ketoconazol sind sowohl potente Inhibitoren als auch Substrate von CYP3A4. Die gleichzeitige systemische Anwendung von Itraconazol oder Ketoconazol mit Etravirin kann die Plasmakonzentrationen von Etravirin erhöhen. Gleichzeitig können die Plasmakonzentrationen von Itraconazol oder Ketoconazol durch Etravirin vermindert werden.	INTELENCE und diese Antimykotika können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Voriconazol 200 mg zweimal täglich	Voriconazol AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C_{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) C_{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) Etravirin AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C_{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) C_{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)	INTELENCE und Voriconazol können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
ANTIMALARIAMITTEL		
Artemether/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 Dosen in der Stunde 0, 8, 24, 36, 48 und 60	Artemether AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C_{min} ↓ 0,82 (0,67-1,01) C_{max} ↓ 0,72 (0,55-0,94) Dihydroartemisinin AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C_{min} ↓ 0,83 (0,71-0,97) C_{max} ↓ 0,84 (0,71-0,99) Lumefantrin AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C_{min} ↔ 0,97 (0,83-1,15) C_{max} ↔ 1,07 (0,94-1,23) Etravirin AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C_{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C_{max} ↔ 1,11 (1,06-1,17)	Die Verringerung der Verfügbarkeit von Artemether und/oder seines aktiven Metaboliten Dihydroartemisinin kann zu einer verringerten Wirksamkeit gegen Malaria führen. Daher soll eine engmaschige Überwachung des Ansprechens auf die Malariabehandlung gewährleistet sein, wenn INTELENCE zusammen mit Artemether/Lumefantrin angewendet wird. Eine Dosisanpassung für INTELENCE ist nicht erforderlich.
TUBERKULOSTATIKA		
Rifampicin Rifapentin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Rifampicin und Rifapentin die Plasmakonzentrationen von Etravirin verringern. INTELENCE sollte in Kombination mit einem geboosterten PI angewendet werden. Rifampicin ist kontraindiziert in Kombination mit geboosterten PIs.	Eine Kombination wird nicht empfohlen.

Rifabutin 300 mg einmal täglich	In Kombination mit einem geboosterten PI: Bisher wurde keine Interaktionsstudie durchgeführt. Auf historischen Daten basierend, kann bei Etravirin eine verminderte Verfügbarkeit und bei Rifabutin, speziell bei 25-O-Desacetyl-Rifabutin, eine erhöhte Verfügbarkeit erwartet werden. Ohne Kombination mit einem geboosterten PI (liegt außerhalb des empfohlenen Anwendungsgebietes von Etravirin): <u>Rifabutin</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-O-Desacetyl-Rifabutin</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>Etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C_{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) C_{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)	Die Kombination von INTELENCE mit einem geboosterten PI und Rifabutin sollte aufgrund des Risikos der Verminderung der Verfügbarkeit von Etravirin und des Risikos der Erhöhung der Verfügbarkeiten von Rifabutin und 25-O-Desacetyl-Rifabutin mit Vorsicht erfolgen. Eine engmaschige Überwachung der virologischen Antwort und Rifabutin-assoziierter Nebenwirkungen wird empfohlen. Bitte ziehen Sie zur Dosisanpassung von Rifabutin die Produktinformation des entsprechenden geboosterten PI hinzu.
BENZODIAZEPINE		
Diazepam	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Etravirin die Plasmakonzentrationen von Diazepam erhöht.	Für Diazepam sollten Alternativen in Erwägung gezogen werden.
KORTIKOSTEROIDE		
Dexamethason (systemisch)	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Dexamethason die Plasmakonzentration von Etravirin vermindert.	Die Anwendung von systemischem Dexamethason muss mit Vorsicht erfolgen, oder es müssen Alternativen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Langzeitanwendung.
ÖSTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol 0,035 mg einmal täglich Norethisteron 1 mg einmal täglich	<u>Ethinylestradiol</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>Norethisteron</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>Etravirin</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Die Kombination von östrogen- und/oder progesteronhaltigen Kontrazeptiva und INTELENCE kann ohne Dosisanspassungen erfolgen.
DIREKT WIRKENDE HEPATITIS-C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL		
Ribavirin	Nicht untersucht, jedoch sind, basierend auf dem renalen Eliminierungsweg von Ribavirin, keine Wechselwirkungen zu erwarten.	Die Kombination von INTELENCE und Ribavirin kann ohne Dosisanpassungen erfolgen.
Daclatasvir	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin und Daclatasvir kann die Konzentrationen von Daclatasvir verringern.	Die gleichzeitige Anwendung von INTELENCE und Daclatasvir wird nicht empfohlen.

Elbasvir/Grazoprevir	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin und Elbasvir/Grazoprevir kann die Konzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir verringern und so zu einer verringerten therapeutischen Wirkung von Elbasvir/Grazoprevir führen.	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
PFLANZLICHE PRODUKTE		
Johanniskraut *(Hypericum perforatum)*	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Etravirin vermindert.	Eine Kombination wird nicht empfohlen.
HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER		
Atorvastatin 40 mg einmal täglich	Atorvastatin AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) 2-OH-Atorvastatin AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) Etravirin AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C_{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C_{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	Die Kombination von INTELENCE und Atorvastatin kann ohne Dosisanpassung erfolgen. Es könnte jedoch erforderlich sein, dass die Atorvastatin-Dosis auf Grundlage des klinischen Ansprechens geändert werden muss.
Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen zwischen Pravastatin und Etravirin erwartet. Lovastatin, Rosuvastatin und Simvastatin sind CYP3A4-Substrate, und eine Anwendung zusammen mit Etravirin kann zu niedrigeren Plasmakonzentrationen des jeweiligen HMG-CoA-Reduktase-Hemmers führen. Fluvastatin und Rosuvastatin werden durch CYP2C9 metabolisiert, und eine Anwendung zusammen mit Etravirin kann zu höheren Plasmakonzentrationen des jeweiligen HMG-CoA-Reduktase-Hemmers führen.	Dosisanpassungen für diese HMG-CoA-Reduktase-Hemmer können erforderlich sein.
H2-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Ranitidin 150 mg zweimal täglich	Etravirin AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE kann ohne Dosisanspassungen gleichzeitig mit H_2-Rezeptor-Antagonisten angewendet werden.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Etravirin die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus vermindert.	Eine gleichzeitige Anwendung mit systemischen Immunsuppressiva sollte mit Vorsicht erfolgen, weil die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus bei gleichzeitiger Anwendung von INTELENCE beeinflusst werden können.

NARKOTIKA		
Methadon Individuelle Dosierung von 60 mg bis 130 mg einmal täglich	<u>R(-) Methadon</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(+) Methadon</u> AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C_{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) C_{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>Etravirin</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Basierend auf den klinischen Befunden waren keine Veränderungen der Methadondosis während oder nach der Phase der gleichzeitigen Anwendung von INTELENCE erforderlich.
PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) HEMMER		
Sildenafil 50 mg Einzeldosis Tadalafil Vardenafil	<u>Sildenafil</u> AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-Desmethyl-Sildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Um die erwünschte klinische Wirkung zu erreichen, kann die gleichzeitige Anwendung von PDE-5-Hemmern und INTELENCE eine Dosisanpassung des PDE-5-Hemmers erfordern.
THROMBOZYTEN-AGGREGATIONSHEMMER		
Clopidogrel	*In-vitro*-Daten zeigen, dass Etravirin CYP2C19 inhibiert. Es ist deshalb möglich, dass Etravirin durch die Inhibition von CYP2C19 *in vivo* die Metabolisierung von Clopidogrel zu seinem aktiven Metaboliten hemmt. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung wurde bisher nicht nachgewiesen.	Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, von einer gleichzeitigen Anwendung von Etravirin und Clopidogrel abzusehen.
PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN		
Omeprazol 40 mg einmal täglich	<u>Etravirin</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen gleichzeitig mit Protonenpumpen-Inhibitoren angewendet werden.
SELEKTIVE SEROTONIN-REUPTAKE-INHIBITOREN (SSRIs)		
Paroxetin 20 mg einmal täglich	<u>Paroxetin</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>Etravirin</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 kann ohne Dosisanpassungen zusammen mit Paroxetin angewendet werden.

[a] Vergleich basiert auf historischen Kontrollen.

[b] Die Studie wurde mit Tenofovir-Disoproxilfumarat 300 mg einmal täglich durchgeführt.

Hinweis: In Arzneimittelinteraktionsstudien wurden unterschiedliche Formulierungen und/oder Dosierungen von Etravirin angewendet, die zu ähnlichen Verfügbarkeiten führten, weshalb Wechselwirkungen, die für eine Formulierung relevant sind, genauso für die andere relevant sind.

<u>Kinder und Jugendliche</u>

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

<u>Schwangerschaft</u>

Wenn über die Anwendung von antiretroviralen Mitteln zur Behandlung einer HIV-Infektion bei Schwangeren und somit die Reduktion des Risikos einer vertikalen HIV-Übertragung auf das Neuge-

borene entschieden wird, sollten grundsätzlich die tierexperimentellen Daten sowie die klinische Erfahrung bei Schwangeren berücksichtigt werden, um die Sicherheit für den Fetus zu charakterisieren.

Bei trächtigen Ratten wurde eine diaplazentare Übertragung beobachtet. Es ist jedoch nicht bekannt, ob eine diaplazentare Übertragung von Etravirin auch bei schwangeren Frauen auftritt. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf tierexperimentellen Daten ist ein Fehlbildungsrisiko bei Menschen unwahrscheinlich. Die klinischen Daten geben keinen Anlass zu Sicherheitsbedenken, sind aber sehr begrenzt.

Stillzeit

Etravirin tritt in die Muttermilch über.
Aufgrund von potenziell auftretenden Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen sollten Frauen angewiesen werden, nicht zu stillen, wenn sie INTELENCE einnehmen. Um eine Übertragung von HIV auf den Säugling zu vermeiden, wird empfohlen, dass Frauen mit HIV ihren Säugling nicht stillen sollen.

Fertilität

Humandaten über die Auswirkung von Etravirin auf die Fertilität liegen nicht vor. Bei Ratten hatte die Behandlung mit Etravirin keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten und die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

INTELENCE hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von INTELENCE auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Nebenwirkungen wie Somnolenz und Schwindel wurden bei mit Etravirin behandelten Patienten beobachtet; dies sollte in Betracht gezogen werden, wenn die Verkehrstüchtigkeit von Patienten und ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beurteilt werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz ≥ 10%) aller Schweregrade, die für Etravirin berichtet wurden, waren Hautausschlag, Diarrhö, Übelkeit und Kopfschmerzen. In den Phase-III-Studien betrug die Abbruchrate aufgrund jeglicher Nebenwirkung 7,2% bei Patienten, die Etravirin erhielten. Die häufigste Nebenwirkung, die zu einem Abbruch führte, war Hautausschlag.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei mit Etravirin behandelten Patienten auftraten, sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000).

Tabelle 3: Beobachtete Nebenwirkungen von Etravirin in klinischen Studien und nach Markteinführung

Systemorganklasse (SOC)	**Häufigkeits-Kategorie**	**Nebenwirkungen**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	häufig	Thrombozytopenie, Anämie, Neutrophilenzahl erniedrigt
	gelegentlich	Leukozytenzahl erniedrigt
Erkrankungen des Immunsystems	häufig	Arzneimittelüberempfindlichkeit
	gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig	Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, LDL erhöht, Hypertriglyzeridämie, Hyperlipidämie, Dyslipidämie, Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	häufig	Angstzustände, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen
	gelegentlich	Verwirrtheit, Orientierungsstörung, Albträume, Nervosität, abnorme Träume
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Kopfschmerzen
	häufig	periphere Neuropathie, Parästhesie, Hypoästhesie, Amnesie, Somnolenz
	gelegentlich	Krampfanfall, Synkope, Tremor, Hypersomnie, Aufmerksamkeitsstörungen
Augenerkrankungen	häufig	verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	gelegentlich	Vertigo
Herzerkrankungen	häufig	Myokardinfarkt
	gelegentlich	Vorhofflimmern, Angina pectoris
Gefäßerkrankungen	häufig	Hypertonie
	selten	hämorrhagischer Schlaganfall[a]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	Belastungs-Dyspnoe
	gelegentlich	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit
	häufig	gastroösophageale Reflux-Krankheit, Erbrechen, Abdominalschmerz, aufgetriebener Bauch, Blähungen, Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit, Stomatitis, Lipase erhöht, Amylase im Blut erhöht
	gelegentlich	Pankreatitis, Hämatemesis, Brechreiz
Leber- und Gallenerkrankungen	häufig	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Aspartataminotransferase (AST) erhöht
	gelegentlich	Hepatitis, Steatosis hepatis, zytolytische Hepatitis, Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig	Hautausschlag
	häufig	Nachtschweiß, trockene Haut, Prurigo
	gelegentlich	Angioödem[a], Gesichtsschwellung, Hyperhidrose
	selten	Steven-Johnson-Syndrom[a], Erythema multiforme[a]
	sehr selten	Epidermolysis acuta toxica[a], DRESS[b]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	häufig	Niereninsuffizienz, Kreatinin im Blut erhöht
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	gelegentlich	Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Fatigue
	gelegentlich	Trägheit

[a] Diese Nebenwirkungen wurden in anderen klinischen Studien als DUET-1 und DUET-2 beobachtet.

[b] Diese Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung von Etravirin festgestellt.

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Hautausschlag
Der Hautausschlag war am häufigsten leicht bis mäßig, im Allgemeinen vom makulösen bis makulopapulösen oder erythematösen Typ und trat meistens in der zweiten Woche der Therapie auf, ein Auftreten nach der vierten Behandlungswoche war seltener. Der Hautausschlag hatte meistens einen selbstlimitierenden Verlauf und klang im Allgemeinen innerhalb 1-2 Wochen bei fortgeführter Therapie ab (siehe Abschnitt 4.4). Im Etravirin-Arm der DUET-Studien war die Inzidenz von Hautausschlag bei Frauen höher als bei Männern (Hautausschlag ≥ Grad 2 wurde bei 9/60 [15,0 %] Frauen und bei 51/539 [9,5 %] Männern berichtet; ein Abbruch wegen Hautausschlag wurde bei 3/60 [5,0 %] Frauen und bei 10/539 [1,9 %] Männern berichtet) (siehe Abschnitt 4.4). Es gab keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich Schweregrad oder Therapieabbruch aufgrund von Hautausschlag. Die klinischen Daten sind begrenzt, und bei Patienten mit einer Anamnese von NNRTI-bedingten Hautreaktionen kann ein erhöhtes Risiko für Hautreaktionen nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Metabolische Parameter
Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Immunrekonstitutionssyndrom
Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der CART kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose
Über Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit den allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeit-Exposition gegenüber einer antiretroviralen Kombinationstherapie wurde berichtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (1 Jahr bis unter 18 Jahre)

Die Sicherheitsbewertung bei Kindern und Jugendlichen basiert auf zwei einarmigen Studien. PIANO (TMC125-C213) ist eine Phase-II-Studie, in der 101 antiretroviral vorbehandelte, HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 6 Jahren und unter 18 Jahren INTELENCE in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhielten. TMC125-C234/IMPAACT P1090 ist eine Phase-I/II-Studie, in der 26 antiretroviral vorbehandelte, HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten im Alter von 1 bis unter 6 Jahren INTELENCE in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

Die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen waren in den Studien PIANO und TMC125-C234/IMPAACT P1090 bei pädiatrischen Patienten und bei Erwachsenen vergleichbar. In der Studie PIANO wurde Hautausschlag bei weiblichen Patienten häufiger als bei männlichen Patienten berichtet (Hautausschlag ≥ Grad 2 wurde bei 13/64 [20,3%] Frauen gegenüber 2/37 [5,4%] Männern berichtet; ein Abbruch wegen Hautausschlag wurde bei 4/64 [6,3%] Frauen gegenüber 0/37 [0%] Männern berichtet) (siehe Abschnitt 4.4). Der Hautausschlag war am häufigsten leicht bis mäßig, vom makulopapulösen Typ und trat meistens in der zweiten Woche der Therapie auf. Der

Hautausschlag war zumeist selbstlimitierend und klang im Allgemeinen innerhalb 1 Woche bei fortgeführter Therapie ab.

In einer nach der Markteinführung durchgeführten retrospektiven Kohortenstudie, deren Ziel es war, das Langzeitsicherheitsprofil von Etravirin bei HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen zu etablieren, die Etravirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-Infektionen erhielten (N = 182), wurde das Stevens-Johnson-Syndrom mit einer höheren Inzidenz (1%) berichtet, als in klinischen Studien bei Erwachsenen (< 0,1%).

Andere spezielle Patientengruppen

Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virusinfektion
In der gepoolten Analyse von DUET-1 und DUET-2, tendierte die Inzidenz hepatischer Ereignisse bei den koinfizierten Patienten im Vergleich zu koinfizierten Patienten in der Placebogruppe höher zu sein. Etravirin sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zur symptomatischen Überdosierung mit Etravirin vor, aber vermutlich gehören die häufigsten Nebenwirkungen von Etravirin, wie Hautausschlag, Diarrhö, Übelkeit und Kopfschmerzen, zu den üblicherweise beobachteten Symptomen. Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Etravirin. Die Behandlung einer Überdosierung mit INTELENCE besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und der Beobachtung des klinisches Zustands des Patienten. Da Etravirin in hohem Maße proteingebunden vorliegt, erscheint es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Dialyse erheblich eleminiert wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Nicht-Nukleosidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AG04.

Wirkmechanismus

Etravirin ist ein NNRTI des humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1). Etravirin bindet direkt an die reverse Transkriptase (RT) und blockiert die RNA-abhängigen und DNA-abhängigen DNA-Polymerase-Aktivitäten durch Störung der katalytischen Bindungsstelle des Enzyms.

Antivirale Aktivität *in vitro*

Etravirin weist mit medianen EC_{50}-Werten im Bereich von 0,9 bis 5,5 nM eine Wirkung gegen den Wildtyp HIV-1 bei T-Zell-Linien und primären Zellen auf. Etravirin zeigt eine Wirkung gegen die HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, E, F und G) und primäre Isolate der HIV-1-Gruppe O mit EC_{50}-Werten von 0,3 bis 1,7 nM bzw. 11,5 bis 21,7 nM. Obwohl Etravirin *in vitro* eine Wirkung gegen den HIV-2-Wildtyp mit medianen EC_{50}-Werten von 5,7 bis 7,2 µM zeigt, wird die Behandlung einer HIV-2-Infektion mit Etravirin aufgrund fehlender klinischer Daten nicht empfohlen. Etravirin behält seine Wirksamkeit gegen virale HIV-1-Stämme bei, die gegen Nukleosidale Reverse-

Transkriptase- und/oder Protease-Inhibitoren resistent sind. Zusätzlich zeigt Etravirin einen EC_{50}-Fold-Change (FC) ≤ 3 bei 60% von 6.171 NNRTI-resistenten klinischen Isolaten.

Resistenz

Die Analyse der Etravirin-Wirksamkeit in Relation zu NNRTI-Resistenz zu Studienbeginn erfolgte überwiegend auf Basis einer Etravirin-Gabe in Kombination mit Darunavir/Ritonavir (DUET-1 und DUET-2). Geboosterte Protease-Inhibitoren wie Darunavir/Ritonavir weisen eine höhere Resistenzbarriere im Vergleich zu anderen antiretroviralen Arzneimittelklassen auf. Reduzierte Etravirin-Wirksamkeits-Grenzwerte (> 2 Etravirin-assoziierte Mutationen zu Studienbeginn, siehe Abschnitt zu klinischen Ergebnissen) treten auf, wenn Etravirin in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor gegeben wird. Dieser Grenzwert kann bei einer antiretroviralen Kombinationstherapie ohne einen geboosterten Protease-Inhibitor niedriger sein.

In den Phase-III-Studien DUET-1 und DUET-2 waren V108I, V179F, V179I, Y181C und Y181I die Mutationen, die sich am häufigsten bei Patienten mit virologischem Versagen gegen das Etravirin enthaltende Therapieschema entwickelten und die im Allgemeinen vor einem Hintergrund multipler anderer NNRTI-Resistenz-assoziierter Mutationen (RAMs) auftraten. In allen anderen mit Etravirin an HIV-1-infizierten Patienten durchgeführten Studien traten die folgenden Mutationen am häufigsten auf: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C und H221Y.

Kreuzresistenz

Es wird nicht empfohlen, Patienten nach einem virologischen Versagen auf ein Etravirin-enthaltendes Therapieschema mit Efavirenz und/oder Nevirapin zu behandeln.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Therapieerfahrene erwachsene Patienten
Pivotale Studien
Die Evidenz für die Wirksamkeit von Etravirin basiert auf den 48-Wochen-Daten aus den beiden Phase-III-Studien DUET-1 und DUET-2. Das Studiendesign dieser Studien war identisch, und in beiden Studien wurde eine ähnliche Wirksamkeit von Etravirin gesehen. Die unten aufgeführten Ergebnisse sind gepoolte Daten der beiden Studien.

Studienmerkmale
- Design: randomisiert (1:1), doppelblind, placebokontrolliert.
- Behandlung: Etravirin vs. Placebo, zusätzlich zu einer Basistherapie (BR, background regimen), einschließlich Darunavir/Ritonavir (DRV/rtv), durch den Prüfarzt gewählte N(t)RTIs und optional Enfuvirtid (ENF).
- Haupteinschlusskriterien:
  - HIV-1-Plasma-Viruslast > 5.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml beim Screening
  - 1 oder mehrere NNRTI-Resistenz-assoziierte Mutationen (RAMs) beim Screening oder nach vorheriger genotypischer Analyse (d. h. archivierte Resistenz)
  - 3 oder mehrere primäre PI-Mutationen beim Screening
  - stabile antiretrovirale Therapie seit mindestens 8 Wochen.
- Stratifizierung: Die Randomisierung wurde entsprechend der beabsichtigten Anwendung von ENF in der BR, der vorherigen Anwendung von Darunavir und der Viruslast beim Screening stratifiziert.
- Das virologische Ansprechen wurde als das Erreichen einer bestätigten, nicht nachweisbaren Viruslast (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) definiert.

Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse

Tabelle 4: Gepoolte 48-Wochen-Daten aus DUET-1 und DUET-2

	Etravirin + BR N=599	**Placebo + BR N=604**	**Behandlungsunterschied (95% KI)**
Ausgangsmerkmale			
Medianer Plasma-HIV-1-RNA-Wert	4,8 $\log_{10}$ Kopien/ml	4,8 $\log_{10}$ Kopien/ml	
Mediane CD4-Zellzahl	99 x 10^6 Zellen/l	109 x 10^6 Zellen/l	
Behandlungsergebnisse			
Bestätigte, nicht nachweisbare Viruslast (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml)[a] n (%)			
Gesamt	363 (60,6%)	240 (39,7%)	20,9% (15,3%; 26,4%)[d]
de-novo-ENF	109 (71,2%)	93 (58,5%)	12,8% (2,3%; 23,2%)[f]
Nicht *de-novo*-ENF	254 (57,0%)	147 (33,0%)	23,9% (17,6%; 30,3%)[f]
< 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml[a] n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%)[d]
Mittlere Veränderung des HIV-1-RNA-$\log_{10}$ im Vergl. zu den Ausgangswerten ($\log_{10}$ Kopien/ml)[b]	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5)[c]
Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl im Vergl. zu den Ausgangswerten (x 10^6/l)[b]	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5)[c]
Jegliche AIDS-definierende Erkrankung und/oder Tod n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9%; -0,9%)[e]

[a] Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus (TLOVR = Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens).

[b] Non-completer wird als „Versager" gewertet (NC = F).

[c] Behandlungsunterschiede basieren auf dem Mittel der kleinsten Fehlerquadrate eines ANCOVA-Modells unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren. P-Werte < 0,0001 für eine mittlere Abnahme der HIV-1 RNA; p-Wert = 0,0006 für eine mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl.

[d] Konfidenzintervall um den beobachteten Unterschied zwischen den Ansprechraten; p-Wert < 0,0001 basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Stratifizierungsfaktoren.

[e] Konfidenzintervall um den beobachteten Unterschied zwischen Ansprechraten; p-Wert = 0,0408.

[f] Konfidenzintervall um den beobachteten Unterschied zwischen Ansprechraten; p-Wert vom CMH-Test, der auf Stratifizierungsfaktoren überprüft = 0,0199 für *de novo* und < 0,0001 für nicht *de novo*.

Da es einen signifikanten Einfluss von ENF auf die Behandlungen gab, wurde die Primäranalyse für 2 ENF-Strata durchgeführt (Patienten, die ENF wieder oder nicht anwendeten, versus Patienten, die ENF *de novo* anwendeten). Die Ergebnisse von Woche 48 der gepoolten Analyse von DUET-1 und DUET-2 haben gezeigt, dass der Etravirin-Arm dem Placebo-Arm überlegen war und zwar unabhängig davon, ob ENF *de novo* (p = 0,0199) angewendet wurde oder nicht (p < 0,0001).
Die Ergebnisse der Analyse (Daten von Woche 48) bezüglich des ENF-Stratum sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Signifikant weniger Patienten im Etravirin-Arm verglichen mit dem Placebo-Arm haben den klinischen Endpunkt (AIDS-definierende Erkrankung und/oder Tod) erreicht (p = 0,0408).

Eine Subgruppen-Analyse des virologischen Ansprechens (definiert als eine Viruslast von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) in Woche 48 bezüglich Ausgangs-Viruslast und Ausgangs-CD4-Zellzahl (gepoolte DUET-Daten) ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Gepoolte Daten aus DUET-1 und DUET-2

Subgruppen	**Anteil der Patienten mit einer HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 48**	
	Etravirin + BR N=599	**Placebo + BR N=604**
Ausgangs-HIV-1-RNA		
< 30.000 Kopien/ml	75,8%	55,7%
≥ 30.000 und < 100.000 Kopien/ml	61,2%	38,5%
≥ 100.000 Kopien/ml	49,1%	28,1%
Ausgangs-CD4-Zellzahl (x 10^6/l)		
< 50	45,1%	21,5%
≥ 50 und < 200	65,4%	47,6%
≥ 200 und < 350	73,9%	52,0%
≥ 350	72,4%	50,8%

Hinweis: Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus (TLOVR = Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens)

Baseline-Genotyp oder -Phänotyp und virologische Verlaufsanalysen
In DUET-1 und DUET-2 war das Vorliegen von 3 oder mehr unter den folgenden Mutationen V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A und G190S (Etravirin-RAMs) bei Baseline mit einem verminderten virologischen Ansprechen auf Etravirin assoziiert (siehe Tabelle 6). Diese individuellen Mutationen traten in Gegenwart anderer NNRTI-RAMs auf. V179F trat niemals ohne Y181C auf.

Die Schlussfolgerungen bezüglich der Relevanz bestimmter Mutationen oder Mutationsmuster sind bei Vorliegen zusätzlicher Daten Änderungen unterworfen. Es wird deshalb empfohlen, immer die verfügbaren Interpretationssysteme für die Analyse aktueller Resistenztestergebnisse zu Rate zu ziehen.

Tabelle 6: Anteile der Patienten mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml in Woche 48 nach der Ausgangsanzahl von Etravirin-RAMs bei Patienten, die nicht aufgrund von viralem Versagen aus den gepoolten DUET-1- und DUET-2-Studien ausgeschlossen wurden

Ausgangsanzahl der Etravirin-RAMs*	**Etravirin-Arme N=549**	
	Erneut verabreichtes/nicht verabreichtes ENF	*De-novo*-ENF
Alle Bereiche	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)
	Placebo-Arme N=569	
Alle Bereiche	37,1% (147/396)	64,1% (93/145)

* Etravirin-RAMs = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S
Hinweis: Alle Patienten in den DUET-Studien erhielten eine Basistherapie, die Darunavir/rtv, durch den Prüfarzt ausgewählte NRTIs und optional Enfuvirtid enthielt.

Das alleinige Auftreten von K103N, der gängigsten NNRTI-Mutation bei DUET-1 und DUET-2 bei Studienbeginn, wurde nicht als Resistenz-assoziierte Mutation gegen Etravirinidentifiziert. Darüber hinaus wirkte sich im Etravirin-Arm das Vorliegen nur dieser Mutation nicht auf das Ansprechen aus. Um auf den Einfluss von K103N, wenn es mit anderen NNRTI-Mutationen assoziiert ist, schließen zu können, sind zusätzliche Daten erforderlich.

Daten aus den DUET-Studien lassen vermuten, dass der Baseline-EC_{50}-Fold-Change (FC) von Etravirin ein prädiktiver Faktor für das virologische Ergebnis war, mit allmählich abnehmenden Ansprechraten, die über FC 3 und FC 13 beobachtet wurden.
Die FC-Subgruppen basieren auf den ausgewählten Patientenkollektiven in DUET-1 und DUET-2 und sollen keine definitiven, klinischen Grenzwerte der Empfindlichkeit für Etravirinrepräsentieren.

Explorativer direkter Vergleich mit Protease-Inhibitoren bei Protease-Inhibitor-naiven Patienten (Studie TMC125-C227)
TMC125-C227 war eine explorative, randomisierte, offene Studie mit aktiver Kontrollgruppe, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Etravirin in einem Behandlungsschema untersucht wurde, das in der derzeitigen Indikation nicht zugelassen ist. In der TMC125-C227-Studie wurde Etravirin (N=59) mit 2 durch die Prüfärzte ausgewählten NRTIs (d. h. ohne einen Ritonavir geboosterten PI) verabreicht und mit einer durch die Prüfärzte ausgewählten Kombination eines PIs mit 2 NRTIs (N=57) verglichen. Das Patientenkollektiv der Studie umfasste PI-naive, NNRTI-erfahrene Patienten mit nachgewiesener NNRTI-Resistenz.

In Woche 12 war das virologische Ansprechen im PI-Kontrollarm größer (-2,2 log_{10} Kopien/ml im Vergleich zum Ausgangswert; N=53) als im Etravirin-Arm (-1,4 log_{10} Kopien/ml im Vergleich zum Ausgangswert; N=40). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant.

Basierend auf diesen Studienergebnissen wird bei Patienten, die bereits virologisches Versagen auf ein NNRTI- und N[t]RTI-enthaltendes Behandlungsschema gezeigt haben, eine Anwendung von Etravirin in alleiniger Kombination mit N(t)RTIs nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Therapieerfahrene pädiatrische Patienten (6 Jahre bis unter 18 Jahre)
PIANO ist eine einarmige Phase-II-Studie, die die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Etravirin bei 101 antiretroviral vorbehandelten, HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten von 6 Jahren bis unter 18 Jahren und mit mindestens 16 kg Körpergewicht untersuchte. Die Studie schloss Patienten ein, die unter einer stabilen, aber virologisch versagenden antiretroviralen Therapie standen und eine bestätigte Viruslast der Plasma-HIV-1-RNA > 500 Kopien/ml aufwiesen. Beim Screening war die Empfindlichkeit des Virus auf Etravirin Bedingung.

Der mediane Ausgangswert der Plasma-HIV-1-RNA betrug 3,9 log_{10} Kopien/ml, und die mediane Ausgangs-CD4-Zellzahl betrug 385 x 10^6 Zellen/l.

Tabelle 7: Virologisches Ansprechen (ITT - TLOVR), Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für die log_{10}-Viruslast (NC = F) und für den CD4-Zellanteil (in Prozent) und die Zellzahl (NC = F) in Woche 24 in Studie TMC125-C213 und die gepoolten DUET-Studien

Studie Alter beim Screening Behandlungsgruppe	**TMC125-C213 6 bis < 12 Jahre ETR N=41**	**TMC125-C213 12 bis < 18 Jahre ETR N=60**	**TMC125-C213 6 bis < 18 Jahre ETR N=101**	**Gepoolte DUET-Studien ≥ 18 Jahre ETR N=599**
Virologische Parameter				
Viruslast < 50 Kopien/ml in Woche 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)

Viruslast < 400 Kopien/ml in Woche 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
≥ 1 log10 Abfall gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für die log_{10}-Viruslast (Kopien/ml) in Woche 24, Mittelwert (SE) und Median (Bereich)	-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)
Immunologische Parameter				
Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für die CD4-Zellzahl (x 10^6 Zellen/l), Mittelwert (SE) und Median (Bereich)	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)
Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für den CD4-Zellanteil in Prozent, Median (Bereich)	4% (-9; 20)	3% (-4; 14)	4% (-9; 20)	3% (-7; 23)

N = Anzahl der Patienten mit Daten; n = Anzahl der Beobachtungen.

In Woche 48 hatten 53,5% aller pädiatrischen Patienten eine bestätigte, nicht nachweisbare Viruslast von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml nach dem TLOVR-Algorithmus. Der Anteil der pädiatrischen Patienten mit < 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml betrug 63,4%. Die mittlere Veränderung der Plasma-HIV-1-RNA in Woche 48 im Vergleich zum Ausgangswert betrug -1,53 log_{10} Kopien/ml, und die mittlere CD4-Zellzahl stieg im Vergleich zum Ausgangswert um 156 x10^6 Zellen/l.

Therapieerfahrene pädiatrische Patienten (1 Jahr bis unter 6 Jahre)
TMC125-C234/IMPAACT P1090 ist eine Phase-I/II-Studie, die die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von INTELENCE bei 20 antiretroviral vorbehandelten, HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 2 Jahren bis unter 6 Jahren (Kohorte I) und 6 antiretroviral vorbehandelten, HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr bis unter 2 Jahren (Kohorte II) untersuchte. Es wurden keine Patienten in die Kohorte III aufgenommen (≥ 2 Monate bis < 1 Jahr). Die Studie schloss Patienten mit virologischem Versagen nach einer mindestens 8-wöchigen antiretroviralen Behandlung oder mit einer mindestens 4-wöchigen Behandlungsunterbrechung mit einer Vorgeschichte von virologischem Versagen während einer antiretroviralen Behandlung ein, die eine bestätigte Viruslast der HIV-1-RNA > 1.000 Kopien/ml im Plasma aufwiesen und die beim Screening keine Anzeichen einer phänotypischen Resistenz gegen Etravirin aufwiesen.

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse des virologischen Ansprechens der Studie TMC125-C234/IMPAACT P1090 zusammengefasst.

Tabelle 8: Virologisches Ansprechen (ITT-FDA Snapshot*) in Woche 48 der Studie TMC125-C234/IMPAACT P1090

	Kohorte I ≥ 2 bis < 6 Jahre (N = 20)	**Kohorte II ≥ 1 bis < 2 Jahre (N = 6)**
Baseline		
HIV-1-RNA im Plasma	4,4 log_{10} Kopien/ml	4,4 log_{10} Kopien/ml
Mediane CD4+-Zellzahl Medianer CD4+-Ausgangswert in %	817,5 x 10^6 Zellen/l (27,6%)	1.491,5 x 10^6 Zellen/l (26,9%)
Woche 48		
Virologisches Ansprechen (Plasma-Viruslast < 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml)	16/20 (80,0%)	1/6 (16,7%)

Mediane Veränderung der HIV-1-RNA im Plasma in Woche 48 im Vergleich zum Ausgangswert	-2,31 $\log_{10}$ Kopien/ml	-0,665 $\log_{10}$ Kopien/ml
Mediane Veränderung der CD4+-Zellzahl im Vergleich zum Ausgangswert	298,5 x 10^6 Zellen/l (5,15%)	0 x 10^6 Zellen/l (-2,2%)

N=Anzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe.
* Intent-to-treat-FDA Snapshot-Ansatz.

Untergruppenanalysen zeigten, dass das virologische Ansprechen [HIV-RNA < 400 Kopien/ml] bei Patienten im Alter von 2 Jahren bis unter 6 Jahren 100,0% [6/6] bei Patienten, die die Etravirin-Tablette als Ganzes schluckten, 100% [4/4] bei Patienten, die eine Kombination von sowohl in Flüssigkeit aufgelöstem Etravirin als auch Etravirin-Tabletten als Ganzes einnahmen, und 60% [6/10] bei Patienten, die Etravirin in Flüssigkeit aufgelöst einnahmen, betrug. Von den 4 Patienten, die kein virologisches Ansprechen zeigten und die in Flüssigkeit aufgelöstes Etravirin einnahmen, zeigten 3 ein virologisches Versagen und hatten Probleme mit der Adhärenz, und einer brach die Behandlung aus Sicherheitsgründen vor der Woche 48 ab.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für INTELENCE eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus entsprechend der Entscheidung über das pädiatrische Prüfkonzept (PIP) im zugelassenen Anwendungsgebiet gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Schwangerschaft und postpartale Phase

In einer Studie mit 15 Schwangeren wurde während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft sowie in der postpartalen Phase die Einnahme von Etravirin (200 mg zweimal täglich) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln untersucht; es zeigte sich, dass während der Schwangerschaft im Vergleich zur postpartalen Phase die Etravirin-Gesamtexposition im Allgemeinen höher war und dass dies für ungebundenes Etravirin geringer ausgeprägt war (siehe Abschnitt 5.2). In dieser Studie wurden keine neuen klinisch relevanten Sicherheitsaspekte bei Müttern und Neugeborenen gefunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Etravirin wurden an gesunden erwachsenen Probanden sowie an behandlungserfahrenen HIV-1-infizierten erwachsenen und pädiatrischen Patienten untersucht. Die Etravirin-Exposition war bei den HIV-1-infizierten Patienten niedriger (35-50%) als bei den gesunden Probanden.

Tabelle 9: Geschätzte Populations-Pharmakokinetik von Etravirin 200 mg zweimal täglich bei HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten (integrierte Daten aus Phase-III-Studien in Woche 48)*

Parameter	**Etravirin 200 mg zweimal täglich N = 575**
AUC_{12h} (ng•h/ml)	
Geometrisches Mittel ± Standardabweichung	4.522 ± 4.710
Median (Bereich)	4.380 (458 – 59.084)
C_{0h} (ng/ml)	
Geometrisches Mittel ± Standardabweichung	297 ± 391
Median (Bereich)	298 (2 – 4.852)

* Alle in den klinischen Phase-III-Studien eingeschlossenen HIV-1-infizierten Patienten erhielten Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich als Teil ihrer Basistherapie. Daher berücksichtigen die in der Tabelle angegebenen Schätzungen der pharmakokinetischen Parameter die Reduktionen der pharmakokinetischen Parameter von Etravirin, wenn Etravirin mit Darunavir/Ritonavir kombiniert wird.
Hinweis: Die mediane Proteinbindung der EC_{50} adjustiert für MT4-Zellen, die mit HIV-1/IIIB infiziert waren, betrug *in vitro* = 4 ng/ml.

Resorption

Eine intravenöse Formulierung von Etravirin steht nicht zur Verfügung, weshalb die absolute Bioverfügbarkeit von Etravirin nicht bekannt ist. Im Allgemeinen wird die maximale Plasmakonzentration von Etravirin nach oraler Anwendung mit Nahrung innerhalb von 4 Stunden erreicht.
Bei gesunden Probanden wird die Resorption von Etravirin nicht durch die gleichzeitige orale Anwendung von Ranitidin oder Omeprazol, Arzneimitteln die bekannterweise den Magen-pH-Wert anheben, beeinflusst.

Einfluss von Nahrung auf die Resorption
Wenn Etravirinbei Nahrungskarenz verabreicht wurde, war die systemische Etravirin-Exposition (AUC) im Vergleich zu einer Anwendung nach einer Mahlzeit um circa 50% niedriger. Deshalb sollte INTELENCE nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Etravirin ist *in vitro* zu ungefähr 99,9% an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin (99,6%) und α1-saures Glykoprotein (97,66%-99,02%). Die Verteilung von Etravirin in andere Kompartimente als das Plasma (z. B. zerebrospinale Flüssigkeit, Genitaltraktsekretionen) wurde beim Menschen nicht untersucht.

Biotransformation

In-vitro-Experimente an menschlichen Lebermikrosomen (HLMs) zeigen, dass Etravirin hauptsächlich einer oxidativen Metabolisierung durch das hepatische Cytochrom-CYP450 (CYP3A)-System und in geringerem Ausmaß durch die CYP2C-Familie unterliegt mit anschließender Glucuronidierung.

Elimination

Nach Anwendung einer radioaktiv-markierten ^{14}C-Etravirin-Dosis konnten 93,7% der verabreichten Dosis von ^{14}C-Etravirin in den Fäzes und 1,2% im Urin nachgewiesen werden. Der Anteil an unverändertem Etravirin betrug in den Fäzes 81,2% bis 86,4% der verabreichten Dosis. Bei dem unveränderten Etravirin in den Fäzes handelt es sich wahrscheinlich um das nicht-resorbierte Arzneimittel. Im Urin konnte kein unverändertes Etravirin nachgewiesen werden. Die terminale Eliminationshalbwertzeit von Etravirin betrug ca. 30-40 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Pädiatrische Patienten (1 Jahr bis unter 18 Jahre)
Die Pharmakokinetik von Etravirin bei 122 antiretroviral vorbehandelten, HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten von 1 Jahr bis unter 18 Jahren zeigte, dass die gewichtsbasierten Dosierungen zu einer Etravirin-Exposition führten, die vergleichbar mit der von Erwachsenen war, die Etravirin 200 mg zweimal täglich erhielten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die populations-pharmakokinetischen Schätzungen für die Etravirin AUC_{12h} und C_{0h} sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 10: Pharmakokinetische Parameter für Etravirin bei vorbehandelten HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr bis unter 18 Jahren (TMC125-C234/IMPAACT P1090 [48-Wochen-Analyse, intensive PK] und PIANO [48-Wochen-Analyse, Populations-PK])

Altersgruppe (Jahre)	**≥ 1 Jahr bis < 2 Jahre (Kohorte II)**	**≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre (Kohorte I)**	**6 Jahre bis < 18 Jahre**
Parameter	**Etravirin N = 6**	**Etravirin N = 15**	**Etravirin N = 101**
AUC_{12h} (ng•h/ml)			
Geometrisches Mittel ± Standardabweichung	3.328 ± 3.138	3.824 ± 3.613	3.729 ± 4.305
Median (Bereich)	3.390 (1.148 – 9.989)	3.709 (1.221 – 12.999)	4.560 (62 – 28.865)
C_{0h} (ng/ml)			
Geometrisches Mittel ± Standardabweichung	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
Median (Bereich)	147 (0[a] - 503)	180 (54 - 908)	287 (2 – 2.276)

[a] Bei einem Patienten in der Kohorte II lagen die Etravirin-Konzentrationen vor der Anwendung der Dosis beim intensiven PK-Besuch unter der Nachweisgrenze.

Ältere Patienten
Eine populationsspezifische Analyse der Pharmakokinetik bei HIV-infizierten Patienten zeigte keine wesentlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Etravirin in dem untersuchten Altersbereich (18 bis 77 Jahre). 6 Patienten waren 65 Jahre oder älter (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Geschlecht
Es wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Männern und Frauen beobachtet. In die Studien war eine begrenzte Anzahl Frauen eingeschlossen.

Ethnische Zugehörigkeit
Eine populationsspezifische Analyse der Pharmakokinetik von Etravirin bei HIV-infizierten Patienten ergab keine wesentlichen Unterschiede zwischen kaukasischen, hispanischen und schwarzen Patienten. Die Pharmakokinetik bei anderen ethnischen Gruppen wurde nicht ausreichend untersucht.

Leberfunktionsstörung
Etravirin wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und eliminiert. In einer Studie, in der 8 Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) Leberfunktionsstörung mit 8 passenden Kontrollen und 8 Patienten mit mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung mit 8 passenden Kontrollen verglichen wurden, unterschieden sich die pharmakokinetischen Eigenschaften von Etravirin unter multipler Dosierung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung nicht. Die Konzentrationen des ungebundenen Wirkstoffs wurden jedoch nicht ermittelt. Eine erhöhte Exposition mit ungebundenem Wirkstoff kann erwartet werden. Bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen, bei der Anwendung wird jedoch zur Vorsicht geraten. INTELENCE wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) untersucht und wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Koinfektion mit dem Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus
Populationsspezifische Analysen der Pharmakokinetik in den DUET-1- und DUET-2-Studien zeigten eine reduzierte Clearance von Etravirin bei HIV-1-infizierten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus-Koinfektion (was möglicherweise zu einer erhöhten Exposition und einer Änderung des Sicherheitsprofils führen könnte). Angesichts der begrenzten Daten, die zu Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder -C-Koinfektion verfügbar sind, ist besondere Vorsicht geboten, wenn INTELENCE bei diesen Patienten angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Nierenfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von Etravirin wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Aus den Ergebnissen einer Massenbilanz-Studie mit radioaktivem ^{14}C-Etravirin geht hervor, dass < 1,2% der verabreichten Dosis von Etravirin mit dem Urin ausgeschieden wird. Es wurde kein unveränderter Wirkstoff im Urin nachgewiesen, so dass zu erwarten ist, dass der Einfluss einer Nierenfunktionsstörung auf die Elimination von Etravirin minimal ist. Da Etravirin in hohem Maße proteingebunden vorliegt, erscheint es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse erheblich eleminiert wird (siehe Abschnitt 4.2).

Schwangerschaft und postpartale Phase
In Studie TMC114HIV3015 wurde Etravirin 200 mg zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei 15 Schwangeren während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft sowie in der postpartalen Phase untersucht. Die Exposition gegenüber dem Gesamt-Etravirin war nach der Einnahme von Etravirin 200 mg zweimal täglich als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes im Allgemeinen höher während der Schwangerschaft im Vergleich zur postpartalen Phase (siehe Tabelle 11). Die Unterschiede waren für die Exposition gegenüber ungebundenem Etravirin weniger stark ausgeprägt.
Bei Frauen, die Etravirin 200 mg zweimal täglich erhielten, wurden während der Schwangerschaft höhere Mittelwerte für C_{max}, AUC_{12h} bzw. C_{min} im Vergleich zur postpartalen Phase beobachtet. Die Mittelwerte dieser Parameter waren während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft vergleichbar.

Tabelle 11: Ergebnisse zur Pharmakokinetik des Gesamt-Etravirins nach der Einnahme von Etravirin 200 mg zweimal täglich als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft und der postpartalen Phase.

Pharmakokinetik von Etravirin Mittelwert ± SD (Median)	**Etravirin 200 mg zweimal täglich, postpartale Phase N = 10**	**Etravirin 200 mg zweimal täglich, zweites Trimenon N = 13**	**Etravirin 200 mg zweimal täglich, drittes Trimenon N = 10[a]**
C_{min}, ng/ml	269 ± 182 (284)	383 ± 210 (346)	349 ± 103 (371)
C_{max}, ng/ml	569 ± 261 (528)	774 ± 300 (828)	785 ± 238 (694)
AUC_{12h}, h*ng/ml	5.004 ± 2.521 (5.246)	6.617 ± 2.766 (6.836)	6.846 ± 1.482 (6.028)

[a] n = 9 für AUC_{12h}

Jede Probandin diente als ihre eigene Kontrolle und im intra-individuellen Vergleich ergaben sich für das Gesamt-Etravirin C_{min}, C_{max} bzw. AUC_{12h} Werte, die im zweiten Trimenon der Schwangerschaft 1,2-, 1,4- bzw. 1,4-mal höher waren als in der postpartalen Phase und im dritten Trimenon 1,1-, 1,4- bzw. 1,2-mal höher lagen als in der postpartalen Phase.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle, toxikologische Studien zu Etravirin wurden an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Hunden durchgeführt. Bei Mäusen wurden die Leber und das Blutgerinnungssystem als Hauptzielorgane identifiziert. Hämorrhagische Kardiomyopathie wurde nur bei männlichen Mäusen beobachtet und wurde als Folge einer schweren, durch den Vitamin-K-Weg vermittelten Koagulopathie, erachtet. Bei Ratten wurden die Leber, die Schilddrüse und das Blutgerinnungssystem als Hauptzielorgane identifiziert. Während die Exposition bei Mäusen der Exposition im humantherapeutischen Bereich entsprach, lag sie bei Ratten bei der empfohlenen Dosis unter der klinischen Exposition. Beim Hund wurden bei Expositionen, die ca. 8-fach über der Exposition der im humantherapeutischen Bereich empfohlenen Dosis (200 mg zweimal täglich) lagen, Veränderungen in der Leber und der Gallenblase beobachtet.

Bei einer an Ratten durchgeführten Studie traten bei Expositionen, die zu den im humantherapeutischen Bereich empfohlenen Dosierungen äquivalent waren, keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität auf. Unter Etravirin wurde bei Ratten und Kaninchen bei Expositionen, die den im humantherapeutischen Bereich empfohlenen Dosierungen äquivalent waren,

keine Teratogenität beobachtet. Bei maternalen Expositionen, die den im humantherapeutischen Bereich empfohlenen Dosierungen äquivalent waren, hatte Etravirin keine Auswirkung auf die Entwicklung der Nachkommen während der Laktation oder nach der Entwöhnung.

Etravirin war bei Ratten und männlichen Mäusen nicht kanzerogen. Ein Anstieg der Inzidenzen von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen wurde bei weiblichen Mäusen beobachtet. Die hepatozellulären Befunde bei weiblichen Mäusen werden allgemein als nagerspezifisch erachtet, diese sind assoziiert mit einer Induktion von Leberenzymen und für den Menschen bedingt relevant. Die systemische Etravirin-Exposition (basierend auf der AUC) war bei den getesteten Höchstdosen im Vergleich zu jener, die bei der empfohlenen therapeutischen Dosis (200 mg zweimal täglich) bei Menschen beobachtet wurde, das 0,6-fache (Mäuse) und zwischen dem 0,2- und 0,7-fachen (Ratten). *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien mit Etravirin ergaben keinen Hinweis auf ein mutagenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

INTELENCE 25 mg Tabletten

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Lactose-Monohydrat

INTELENCE 100 mg Tabletten

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Lactose-Monohydrat

INTELENCE 200 mg Tabletten

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

INTELENCE 25 mg Tabletten

2 Jahre.
8 Wochen nach Anbruch der Flasche.

INTELENCE 100 mg Tabletten

2 Jahre.

INTELENCE 200 mg Tabletten

2 Jahre.
6 Wochen nach Anbruch der Flasche.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalflasche aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Beutel mit dem Trockenmittel nicht entfernen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

INTELENCE 25 mg Tabletten

Die Flasche ist aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), die 120 Tabletten und 2 Beutel mit Trockenmittel enthält und mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen (PP) versehen ist. Jede Schachtel enthält 1 Flasche.

INTELENCE 100 mg Tabletten

Die Flasche ist aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), die 120 Tabletten und 3 Beutel mit Trockenmittel enthält und mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen (PP) versehen ist. Jede Schachtel enthält 1 Flasche.

INTELENCE 200 mg Tabletten

Die Flasche ist aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), die 60 Tabletten und 3 Beutel mit Trockenmittel enthält und mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen (PP) versehen ist. Jede Schachtel enthält 1 Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Patienten, die die Tablette(n) nicht im Ganzen schlucken können, können die Tablette(n) in einem Glas Wasser auflösen. Die Patienten sollen angewiesen werden, folgendes zu tun:
- die Tablette(n) in 5 ml (1 Teelöffel) Wasser oder in mindestens so viel Flüssigkeit geben, dass das Arzneimittel bedeckt ist,
- gut umrühren, bis das Wasser milchig aussieht,
- falls benötigt, mehr Wasser oder alternativ Orangensaft oder Milch zugeben (die Patienten sollen die Tabletten nicht in Orangensaft oder Milch geben, ohne zuerst Wasser zuzugeben)
- sofort austrinken,
- das Glas mehrere Male mit Wasser, Orangensaft oder Milch ausspülen und jedes Mal die Flüssigkeit ganz austrinken, um sicherzustellen, dass der Patient die vollständige Dosis eingenommen hat.

Wenn die INTELENCE-Tablette(n) in Flüssigkeit aufgelöst werden, müssen diese zuerst eingenommen werden, das heißt, vor anderen flüssigen Anti-HIV-Arzneimitteln, die gleichzeitig eingenommen werden müssen.

Der Patient und dessen Pflegeperson sollen sich an den behandelnden Arzt wenden, wenn der Patient nicht in der Lage ist, die gesamte Dosis zu schlucken, wenn diese in einer Flüssigkeit aufgelöst ist (siehe Abschnitt 4.4).

Die Verwendung von warmen (> 40°C) oder kohlensäurehaltigen Getränken sollte vermieden werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. August 2008
Datum der letzten Verlängerung: 23. August 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INTELENCE 25 mg Tabletten
Etravirin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 25 mg Etravirin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

120 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
8 Wochen nach dem ersten Öffnen der Flasche nicht mehr verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalflasche aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Beutel mit dem Trockenmittel nicht entfernen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/468/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

intelence 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INTELENCE 25 mg Tabletten
Etravirin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 25 mg Etravirin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

120 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalflasche aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/468/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INTELENCE 100 mg Tabletten
Etravirin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Etravirin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

120 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalflasche aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Beutel mit dem Trockenmittel nicht entfernen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/468/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

intelence 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INTELENCE 100 mg Tabletten
Etravirin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Etravirin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

120 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalflasche aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/468/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INTELENCE 200 mg Tabletten
Etravirin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Etravirin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
6 Wochen nach dem ersten Öffnen der Flasche nicht mehr verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalflasche aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Beutel mit dem Trockenmittel nicht entfernen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/468/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

intelence 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INTELENCE 200 mg Tabletten
Etravirin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Etravirin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalflasche aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/468/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

INTELENCE 25 mg Tabletten
Etravirin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist INTELENCE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von INTELENCE beachten?
3. Wie ist INTELENCE einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist INTELENCE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist INTELENCE und wofür wird es angewendet?

INTELENCE enthält den Wirkstoff Etravirin. INTELENCE gehört zu einer Gruppe von Anti-HIV-Arzneimitteln, die als Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) bezeichnet werden.

INTELENCE ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV). Die Wirkung von INTELENCE beruht auf einer Verringerung der Anzahl der HI-Viren in Ihrem Körper. Dies wird Ihr Immunsystem stärken und das Risiko von Erkrankungen, die mit einer HIV-Infektion zusammenhängen, vermindern.

INTELENCE wird in Kombination mit anderen Anti-HIV-Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren und älter, die mit HIV infiziert sind und die bereits zuvor andere Anti-HIV-Arzneimittel erhalten haben, angewendet.

Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche Arzneimittel-Kombination für Sie am besten geeignet ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von INTELENCE beachten?

INTELENCE darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Etravirin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie Elbasvir/Grazoprevir (ein Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis-C-Infektion) einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie INTELENCE einnehmen.

INTELENCE ist kein Heilmittel gegen eine HIV-Infektion. Es ist Teil einer Behandlung, die die Anzahl der Viren im Blut verringert.

Ältere Patienten
INTELENCE wurde nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten angewendet, die 65 Jahre oder älter waren. Besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, ob Sie INTELENCE anwenden können, wenn Sie dieser Altersgruppe angehören.

Gewicht und erhöhte Blutfett- und Blutzuckerwerte
Während der HIV-Behandlung kann es zu einer Gewichtszunahme und einer Erhöhung der Blutfettwerte und des Blutzuckers kommen. Dies hängt zum Teil mit dem verbesserten Gesundheitszustand und Lebensstil sowie bei den Blutfettwerten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst zusammen. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Knochenprobleme
Einige Patienten, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie einnehmen, können die Knochenkrankheit Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) entwickeln. Die Dauer der kombinierten antiretroviralen Therapie, die Einnahme von Kortikosteroiden (bestimmte Hormone), Alkoholkonsum, eine schwere Immunsuppression (Beeinträchtigung der körpereigenen Abwehr), ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen im Verhältnis zu seiner Körpergröße) können einige von vielen Risikofaktoren für die Entstehung dieser Krankheit sein. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteifigkeit, Schmerzen (insbesondere der Hüfte, Knie und Schulter) und Schwierigkeiten bei Bewegungen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendeines dieser Symptome bemerken.

Informieren Sie Ihren Arzt über Ihren Zustand
Achten Sie darauf, folgende Punkte zu prüfen und Ihrem Arzt mitzuteilen, ob einer oder mehrere davon auf Sie zutreffen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sich bei Ihnen ein **Ausschlag** entwickelt. Wenn ein Ausschlag auftritt, passiert dies gewöhnlich kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung mit INTELENCE. Er klingt selbst bei fortgesetzter Einnahme des Arzneimittels oft innerhalb von 1 bis 2 Wochen ab. Selten können bei Ihnen während der Behandlung mit INTELENCE ein schwerer Hautausschlag mit Blasenbildung oder sich abschälender Haut, insbesondere um den Mund oder die Augen herum, oder eine Überempfindlichkeitsreaktion (allergische Reaktion einschließlich Ausschlag und Fieber, aber auch Schwellung des Gesichts, der Zunge oder des Halses, Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken) auftreten, die möglicherweise lebensbedrohlich sein können. Wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Beschwerden zu behandeln sind und ob INTELENCE abgesetzt werden muss. Wenn bei Ihnen die Behandlung wegen einer Überempfindlichkeitsreaktion abgebrochen wurde, dürfen Sie die Therapie mit INTELENCE nicht wieder beginnen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Probleme mit Ihrer Leber** einschließlich Hepatitis B und/oder C haben oder früher hatten. Unter Umständen muss Ihr Arzt erst die Schwere Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er darüber entscheiden kann, ob Sie INTELENCE einnehmen können.
- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche **Symptome einer Infektion** bemerken. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte können kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von früheren Infektionen herrühren. Man nimmt an, dass diese Symptome auf einer verbesserten Immunreaktion des Körpers beruhen, die ihn in die Lage versetzt, Infektionen zu bekämpfen, die ohne offensichtliche Symptome schon vorher bestanden haben.
- Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

Kinder und Jugendliche
Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder unter 2 Jahren und mit weniger als 10 kg Körpergewicht, da der mögliche Nutzen und die Risiken nicht untersucht wurden.

Einnahme von INTELENCE zusammen mit anderen Arzneimitteln
Zwischen INTELENCE und anderen Arzneimitteln können Wechselwirkungen auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

In den meisten Fällen kann INTELENCE mit Anti-HIV-Arzneimitteln, die zu anderen Wirkstoffklassen gehören, angewendet werden. Einige Kombinationen werden jedoch nicht empfohlen. In anderen Fällen kann eine verstärkte Überwachung und/oder eine Veränderung der Dosis des Arzneimittels erforderlich sein. Informieren Sie deshalb immer Ihren Arzt darüber, welche anderen Anti-HIV-Arzneimittel Sie einnehmen. Des Weiteren ist es wichtig, dass Sie die Packungsbeilagen sorgfältig lesen, die mit diesen Arzneimitteln zur Verfügung gestellt werden. Befolgen Sie sorgfältig die Anweisungen Ihres Arztes, welche Arzneimittel miteinander kombiniert werden können.

Es wird nicht empfohlen, INTELENCE mit einem der folgenden Arzneimittel zu kombinieren:
- Tipranavir/Ritonavir, Efavirenz, Nevirapin, Rilpivirin, Indinavir, Atazanavir/Cobicistat, Darunavir/Cobicistat (Arzneimittel gegen HIV)
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin (Arzneimittel zur Vermeidung von Krampfanfällen)
- Rifampicin, weil es nicht zusammen mit geboosterten Protease-Inhibitoren angewendet werden darf und Rifapentin (Arzneimittel zur Behandlung einiger Infektionen, wie z. B. Tuberkulose)
- Produkte, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten (ein pflanzliches Mittel, das bei Depressionen angewendet wird)
- Daclatasvir (ein Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis-C-Infektion).

Wenn Sie irgendeines dieser Arzneimittel einnehmen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Die Wirkungen von INTELENCE oder anderen Arzneimitteln könnten beeinflusst werden,
wenn Sie INTELENCE zusammen mit irgendeinem der folgenden Arzneimittel einnehmen. Die Dosierung einiger Arzneimittel muss gegebenenfalls verändert werden, da sich deren therapeutische Wirkung oder die Nebenwirkungen verändern können, wenn sie zusammen mit INTELENCE eingenommen werden. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:
- Dolutegravir, Maraviroc, Amprenavir/Ritonavir und Fosamprenavir/Ritonavir (Arzneimittel gegen HIV)
- Amiodaron, Bepridil, Digoxin, Disopyramid, Flecainid, Lidocain, Mexiletin, Propafenon und Chinidin (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen, z. B. Herzrhythmusstörungen)
- Warfarin (ein Arzneimittel zur Herabsetzung der Blutgerinnung). Ihr Arzt muss Ihr Blut dann untersuchen.
- Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Clarithromycin, Rifabutin (Antibiotika)
- Artemether/Lumefantrin (Arzneimittel zur Behandlung der Malaria)
- Diazepam (Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen und/oder Angstzuständen)
- Dexamethason (ein Kortikosteroid, das bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie Entzündungen und allergischen Reaktionen angewendet wird)
- Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Rosuvastatin, Simvastatin (Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels)
- Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus (Immunsuppressiva – Arzneimittel zur Abschwächung Ihres Immunsystems)
- Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil (Arzneimittel zur Behandlung von Erektionsstörungen und/oder Bluthochdruck [pulmonale arterielle Hypertonie])
- Clopidogrel (Arzneimittel zur Vermeidung von Blutgerinnseln).

Schwangerschaft und Stillzeit
Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie schwanger sind. Schwangere sollen INTELENCE nicht einnehmen, es sei denn, der Arzt hat es ausdrücklich angeordnet.

Wegen möglicher Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen wird empfohlen, dass Frauen nicht stillen, wenn sie INTELENCE einnehmen.

Bei Frauen mit HIV wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf den Säugling übertragen werden kann. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen, wenn Sie nach der Einnahme Ihrer Arzneimittel schläfrig sind oder Sie sich benommen fühlen.

INTELENCE enthält Lactose
INTELENCE Tabletten enthalten Lactose. Bitte nehmen Sie INTELENCE daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern (Lactose) leiden.

INTELENCE enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist INTELENCE einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Anwendung bei Erwachsenen
Für Erwachsene könnte(n) (eine) andere Form(en) dieses Arzneimittels besser geeignet sein.

Die empfohlene Dosis von INTELENCE beträgt 200 mg zweimal am Tag.
Nehmen Sie morgens zwei 100 mg INTELENCE Tabletten nach dem Essen ein.
Nehmen Sie abends zwei 100 mg INTELENCE Tabletten nach dem Essen ein.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren und älter und mindestens 10 kg Körpergewicht
Der Arzt wird die richtige Dosis auf Grundlage des Körpergewichts des Kindes berechnen.
Der Arzt wird Sie genau darüber informieren, wie viel INTELENCE das Kind einnehmen soll.

Hinweise über die Einnahme von INTELENCE für alle Patienten
Es ist wichtig, dass Sie INTELENCE nach dem Essen einnehmen. Wenn Sie INTELENCE auf leeren Magen einnehmen, wird nur die Hälfte der INTELENCE-Menge vom Körper aufgenommen. Folgen Sie dem Rat Ihres Arztes in Bezug auf die Art des Essens mit dem Sie INTELENCE einnehmen sollten.

Schlucken Sie die INTELENCE Tablette(n) im Ganzen mit einem Glas Wasser. Kauen Sie die Tablette(n) nicht. Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

Falls Sie die INTELENCE Tablette(n) nicht im Ganzen schlucken können, können Sie Folgendes tun:
- Geben Sie die Tablette(n) in 5 ml (1 Teelöffel) Wasser oder in mindestens so viel Flüssigkeit, dass das Arzneimittel bedeckt ist,
- rühren Sie ca. 1 Minute lang gut um, bis das Wasser milchig aussieht,

- falls nötig, geben Sie bis zu 30 ml (2 Esslöffel) zusätzliches Wasser oder alternativ Orangensaft oder Milch zu (geben Sie die Tabletten nicht direkt in Orangensaft oder Milch),
- trinken Sie sofort aus,
- spülen Sie das Glas einige Male mit Wasser, Orangensaft oder Milch und trinken Sie jedes Mal die Flüssigkeit ganz aus, um sicherzustellen, dass Sie die vollständige Dosis eingenommen haben.

Wenn Sie die INTELENCE-Tablette(n) mit einer Flüssigkeit mischen, nehmen Sie diese zuerst ein, das heißt, vor anderen flüssigen Anti-HIV-Arzneimitteln, die Sie gleichzeitig einnehmen müssen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie nicht in der Lage sind, die gesamte Dosis zu schlucken, wenn sie in einer Flüssigkeit gemischt ist.

Wenn Ihr Kind die INTELENCE-Tablette(n) mit einer Flüssigkeit gemischt einnimmt, ist es äußerst wichtig, dass es die gesamte Dosis einnimmt, damit eine ausreichende Menge an Arzneimittel in den Körper gelangt. Wenn nicht die gesamte Dosis eingenommen wird, steigt das Risiko, dass das Virus unempfindlich gegenüber dem Arzneimittel wird. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Ihr Kind nicht in der Lage ist, die gesamte Dosis zu schlucken, wenn sie in einer Flüssigkeit gemischt ist. Er wird möglicherweise ein anderes Arzneimittel zur Behandlung Ihres Kindes vorschlagen.

Verwenden Sie keine warmen (40°C oder wärmer) oder kohlensäurehaltigen Getränke zur Einnahme der INTELENCE Tablette(n).

Öffnen des kindergesicherten Verschlusses

Die Plastikflasche ist mit einem kindergesicherten Verschluss versehen, der wie folgt zu öffnen ist:
- Drücken Sie den Plastik-Schraubverschluss nach unten und drehen Sie ihn dabei gegen den Uhrzeigersinn.
- Nehmen Sie den geöffneten Schraubverschluss ab.

Wenn Sie eine größere Menge von INTELENCE eingenommen haben, als Sie sollten
Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker. Die häufigsten Nebenwirkungen von INTELENCE sind Hautausschlag, Durchfall, Übelkeit und Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Wenn Sie die Einnahme von INTELENCE vergessen haben
Wenn Sie dies **innerhalb von 6 Stunden Ihrer gewöhnlichen Einnahmezeit von INTELENCE** bemerken, müssen Sie die Tabletten sobald als möglich einnehmen. Nehmen Sie die Tabletten immer nach einer Mahlzeit ein. Nehmen Sie die nächste Dosis dann wie gewohnt ein. Wenn Sie die Einnahme **länger als 6 Stunden** vergessen haben, lassen Sie sie aus, und nehmen Sie die nächste Dosis wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme von INTELENCE erbrechen, nehmen Sie eine weitere Dosis nach einer Mahlzeit ein. Wenn Sie später als 4 Stunden nach der Einnahme von INTELENCE erbrechen, müssen Sie bis zum nächsten üblichen Einnahmezeitpunkt keine weitere Dosis einnehmen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen, wenn Sie die Einnahme vergessen oder erbrochen haben.

Beenden Sie die Einnahme von INTELENCE nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen
Durch die HIV-Therapie kann sich Ihr allgemeines Befinden verbessern. Brechen Sie die Behandlung mit INTELENCE oder Ihren übrigen Anti-HIV-Medikamenten nicht ab, auch wenn Sie sich besser

fühlen. Sonst kann sich das Risiko einer Resistenzentwicklung des Virus erhöhen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit INTELENCE wird im Folgenden angegeben.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Hautausschlag. Der Ausschlag ist gewöhnlich leicht bis mäßig. In seltenen Fällen kann ein Ausschlag möglicherweise lebensbedrohlich sein. Es ist daher wichtig, dass Sie Ihren Arzt aufsuchen, wenn sich ein Ausschlag entwickelt. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Beschwerden zu behandeln sind und ob INTELENCE abgesetzt werden muss;
- Kopfschmerzen;
- Durchfall, Übelkeit.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit);
- Diabetes, verminderter Appetit;
- Angstzustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen;
- Kribbeln oder Schmerzen in Händen oder Füßen, Taubheitsgefühl, Verlust der Hautempfindlichkeit, Gedächtnisverlust, Müdigkeit;
- verschwommenes Sehen;
- Nierenversagen, hoher Blutdruck, Herzinfarkt, Kurzatmigkeit beim Sport;
- Erbrechen, Sodbrennen, Bauchschmerzen, Blähbauch, Entzündung des Magens, Blähungen, Verstopfung, Entzündung im Mund, Mundtrockenheit;
- Nachtschweiß, Juckreiz, trockene Haut;
- Veränderungen einiger Blutwerte und Blutchemiewerte. Dies lässt sich anhand der Ergebnisse von Blut- und/oder Urinuntersuchungen erkennen. Ihr Arzt wird Ihnen diese erklären. Ein Beispiel ist: geringe Anzahl roter Blutkörperchen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Anzeichen einer Infektion (zum Beispiel vergrößerte Lymphknoten und Fieber);
- abnorme Träume, Verwirrtheit, Orientierungsstörung, Nervosität, Albträume;
- Verschlafenheit, Zittern, Ohnmacht, Krampfanfälle, Aufmerksamkeitsstörungen;
- Schwindelgefühl, Trägheit;
- Brustschmerzen (Angina), unregelmäßiger Herzrhythmus;
- Schwierigkeiten beim Atmen;
- Brechreiz, Entzündung der Bauchspeicheldrüse, Erbrechen von Blut;
- Leberprobleme, wie z. B. Hepatitis, vergrößerte Leber;
- starkes Schwitzen, Schwellung des Gesichts und/oder des Halses;
- Anschwellen der Brüste bei Männern.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Schlaganfall;
- schwerer Hautausschlag mit Blasenbildung oder sich abschälender Haut, insbesondere um den Mund oder die Augen herum; dies kann bei Kindern und Jugendlichen häufiger vorkommen als bei Erwachsenen.

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, charakterisiert durch Ausschlag begleitet von Fieber und Organentzündung, wie z. B. Hepatitis.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist INTELENCE aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Verwenden Sie das Arzneimittel 8 Wochen nach dem ersten Öffnen der Flasche nicht mehr.

INTELENCE Tabletten in der Originalflasche aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche enthält 2 kleine Beutel (Trockenmittel), um die Tabletten trocken zu halten. Diese Beutel sollen immer in der Flasche bleiben und dürfen nicht eingenommen werden.
Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was INTELENCE enthält
- Der Wirkstoff ist Etravirin. Jede Tablette INTELENCE enthält 25 mg Etravirin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat und Lactose (als Monohydrat).

Wie INTELENCE aussieht und Inhalt der Packung
Bei diesem Arzneimittel handelt es sich um weiße bis gebrochen weiße, ovale Tabletten mit Bruchkerbe mit der Prägung „TMC“ auf einer Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.
Eine Plastikflasche enthält 120 Tabletten und 2 Beutel, um die Tabletten trocken zu halten.

Pharmazeutischer Unternehmer
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

INTELENCE 100 mg Tabletten
Etravirin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist INTELENCE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von INTELENCE beachten?
3. Wie ist INTELENCE einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist INTELENCE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist INTELENCE und wofür wird es angewendet?

INTELENCE enthält den Wirkstoff Etravirin. INTELENCE gehört zu einer Gruppe von Anti-HIV-Arzneimitteln, die als Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) bezeichnet werden.

INTELENCE ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV). Die Wirkung von INTELENCE beruht auf einer Verringerung der Anzahl der HI-Viren in Ihrem Körper. Dies wird Ihr Immunsystem stärken und das Risiko von Erkrankungen, die mit einer HIV-Infektion zusammenhängen, vermindern.

INTELENCE wird in Kombination mit anderen Anti-HIV-Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren und älter, die mit HIV infiziert sind und die bereits zuvor andere Anti-HIV-Arzneimittel erhalten haben, angewendet.

Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche Arzneimittel-Kombination für Sie am besten geeignet ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von INTELENCE beachten?

INTELENCE darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Etravirin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie Elbasvir/Grazoprevir (ein Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis-C-Infektion) einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie INTELENCE einnehmen.

INTELENCE ist kein Heilmittel gegen eine HIV-Infektion. Es ist Teil einer Behandlung, die die Anzahl der Viren im Blut verringert.

Ältere Patienten
INTELENCE wurde nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten angewendet, die 65 Jahre oder älter waren. Besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, ob Sie INTELENCE anwenden können, wenn Sie dieser Altersgruppe angehören.

Gewicht und erhöhte Blutfett- und Blutzuckerwerte
Während der HIV-Behandlung kann es zu einer Gewichtszunahme und einer Erhöhung der Blutfettwerte und des Blutzuckers kommen. Dies hängt zum Teil mit dem verbesserten Gesundheitszustand und Lebensstil sowie bei den Blutfettwerten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst zusammen. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Knochenprobleme
Einige Patienten, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie einnehmen, können die Knochenkrankheit Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) entwickeln. Die Dauer der kombinierten antiretroviralen Therapie, die Einnahme von Kortikosteroiden (bestimmte Hormone), Alkoholkonsum, eine schwere Immunsuppression (Beeinträchtigung der körpereigenen Abwehr), ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen im Verhältnis zu seiner Körpergröße) können einige von vielen Risikofaktoren für die Entstehung dieser Krankheit sein. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteifigkeit, Schmerzen (insbesondere der Hüfte, Knie und Schulter) und Schwierigkeiten bei Bewegungen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendeines dieser Symptome bemerken.

Informieren Sie Ihren Arzt über Ihren Zustand
Achten Sie darauf, folgende Punkte zu prüfen und Ihrem Arzt mitzuteilen, ob einer oder mehrere davon auf Sie zutreffen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sich bei Ihnen ein **Ausschlag** entwickelt. Wenn ein Ausschlag auftritt, passiert dies gewöhnlich kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung mit INTELENCE. Er klingt selbst bei fortgesetzter Einnahme des Arzneimittels oft innerhalb von 1 bis 2 Wochen ab. Selten können bei Ihnen während der Behandlung mit INTELENCE ein schwerer Hautausschlag mit Blasenbildung oder sich abschälender Haut, insbesondere um den Mund oder die Augen herum, oder eine Überempfindlichkeitsreaktion (allergische Reaktion einschließlich Ausschlag und Fieber, aber auch Schwellung des Gesichts, der Zunge oder des Halses, Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken) auftreten, die möglicherweise lebensbedrohlich sein können. Wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Beschwerden zu behandeln sind und ob INTELENCE abgesetzt werden muss. Wenn bei Ihnen die Behandlung wegen einer Überempfindlichkeitsreaktion abgebrochen wurde, dürfen Sie die Therapie mit INTELENCE nicht wieder beginnen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Probleme mit Ihrer Leber** einschließlich Hepatitis B und/oder C haben oder früher hatten. Unter Umständen muss Ihr Arzt erst die Schwere Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er darüber entscheiden kann, ob Sie INTELENCE einnehmen können.
- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche **Symptome einer Infektion** bemerken. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte können kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von früheren Infektionen herrühren. Man nimmt an, dass diese Symptome auf einer verbesserten Immunreaktion des Körpers beruhen, die ihn in die Lage versetzt, Infektionen zu bekämpfen, die ohne offensichtliche Symptome schon vorher bestanden haben.
- Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

Kinder und Jugendliche
Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder unter 2 Jahren und mit weniger als 10 kg Körpergewicht, da der mögliche Nutzen und die Risiken nicht untersucht wurden.

Einnahme von INTELENCE zusammen mit anderen Arzneimitteln
Zwischen INTELENCE und anderen Arzneimitteln können Wechselwirkungen auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

In den meisten Fällen kann INTELENCE mit Anti-HIV-Arzneimitteln, die zu anderen Wirkstoffklassen gehören, angewendet werden. Einige Kombinationen werden jedoch nicht empfohlen. In anderen Fällen kann eine verstärkte Überwachung und/oder eine Veränderung der Dosis des Arzneimittels erforderlich sein. Informieren Sie deshalb immer Ihren Arzt darüber, welche anderen Anti-HIV-Arzneimittel Sie einnehmen. Des Weiteren ist es wichtig, dass Sie die Packungsbeilagen sorgfältig lesen, die mit diesen Arzneimitteln zur Verfügung gestellt werden. Befolgen Sie sorgfältig die Anweisungen Ihres Arztes, welche Arzneimittel miteinander kombiniert werden können.

Es wird nicht empfohlen, INTELENCE mit einem der folgenden Arzneimittel zu kombinieren:
- Tipranavir/Ritonavir, Efavirenz, Nevirapin, Rilpivirin, Indinavir, Atazanavir/Cobicistat, Darunavir/Cobicistat (Arzneimittel gegen HIV)
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin (Arzneimittel zur Vermeidung von Krampfanfällen)
- Rifampicin, weil es nicht zusammen mit geboosterten Protease-Inhibitoren angewendet werden darf und Rifapentin (Arzneimittel zur Behandlung einiger Infektionen, wie z. B. Tuberkulose)
- Produkte, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten (ein pflanzliches Mittel, das bei Depressionen angewendet wird)
- Daclatasvir (ein Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis-C-Infektion).

Wenn Sie irgendeines dieser Arzneimittel einnehmen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Die Wirkungen von INTELENCE oder anderen Arzneimitteln könnten beeinflusst werden,
wenn Sie INTELENCE zusammen mit irgendeinem der folgenden Arzneimittel einnehmen. Die Dosierung einiger Arzneimittel muss gegebenenfalls verändert werden, da sich deren therapeutische Wirkung oder die Nebenwirkungen verändern können, wenn sie zusammen mit INTELENCE eingenommen werden. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:
- Dolutegravir, Maraviroc, Amprenavir/Ritonavir und Fosamprenavir/Ritonavir (Arzneimittel gegen HIV)
- Amiodaron, Bepridil, Digoxin, Disopyramid, Flecainid, Lidocain, Mexiletin, Propafenon und Chinidin (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen, z. B. Herzrhythmusstörungen)
- Warfarin (ein Arzneimittel zur Herabsetzung der Blutgerinnung). Ihr Arzt muss Ihr Blut dann untersuchen.
- Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Clarithromycin, Rifabutin (Antibiotika)
- Artemether/Lumefantrin (Arzneimittel zur Behandlung der Malaria)
- Diazepam (Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen und/oder Angstzuständen)
- Dexamethason (ein Kortikosteroid, das bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie Entzündungen und allergischen Reaktionen angewendet wird)
- Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Rosuvastatin, Simvastatin (Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels)
- Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus (Immunsuppressiva – Arzneimittel zur Abschwächung Ihres Immunsystems)
- Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil (Arzneimittel zur Behandlung von Erektionsstörungen und/oder Bluthochdruck [pulmonale arterielle Hypertonie])
- Clopidogrel (Arzneimittel zur Vermeidung von Blutgerinnseln).

Schwangerschaft und Stillzeit
Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie schwanger sind. Schwangere sollen INTELENCE nicht einnehmen, es sei denn, der Arzt hat es ausdrücklich angeordnet.

Wegen möglicher Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen wird empfohlen, dass Frauen nicht stillen, wenn sie INTELENCE einnehmen.

Bei Frauen mit HIV wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf den Säugling übertragen werden kann. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen, wenn Sie nach der Einnahme Ihrer Arzneimittel schläfrig sind oder Sie sich benommen fühlen.

INTELENCE enthält Lactose
INTELENCE Tabletten enthalten Lactose. Bitte nehmen Sie INTELENCE daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern (Lactose) leiden.

INTELENCE enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist INTELENCE einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Anwendung bei Erwachsenen
Die empfohlene Dosis von INTELENCE beträgt zwei Tabletten zweimal am Tag.
Nehmen Sie morgens zwei 100 mg INTELENCE Tabletten nach dem Essen ein.
Nehmen Sie abends zwei 100 mg INTELENCE Tabletten nach dem Essen ein.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren und älter und mindestens 10 kg Körpergewicht
Der Arzt wird die richtige Dosis auf Grundlage des Körpergewichts des Kindes berechnen.
Der Arzt wird Sie genau darüber informieren, wie viel INTELENCE das Kind einnehmen soll.

Hinweise über die Einnahme von INTELENCE für alle Patienten
Es ist wichtig, dass Sie INTELENCE nach dem Essen einnehmen. Wenn Sie INTELENCE auf leeren Magen einnehmen, wird nur die Hälfte der INTELENCE-Menge vom Körper aufgenommen. Folgen Sie dem Rat Ihres Arztes in Bezug auf die Art des Essens mit dem Sie INTELENCE einnehmen sollten.

Schlucken Sie die INTELENCE Tablette(n) im Ganzen mit einem Glas Wasser. Kauen Sie die Tablette(n) nicht.

Falls Sie die INTELENCE Tablette(n) nicht im Ganzen schlucken können, können Sie Folgendes tun:
- Geben Sie die Tablette(n) in 5 ml (1 Teelöffel) Wasser oder in mindestens so viel Flüssigkeit, dass das Arzneimittel bedeckt ist,
- rühren Sie ca. 1 Minute lang gut um, bis das Wasser milchig aussieht,
- falls nötig, geben Sie bis zu 30 ml (2 Esslöffel) zusätzliches Wasser oder alternativ Orangensaft oder Milch zu (geben Sie die Tabletten nicht direkt in Orangensaft oder Milch),

- trinken Sie sofort aus,
- spülen Sie das Glas einige Male mit Wasser, Orangensaft oder Milch und trinken Sie jedes Mal die Flüssigkeit ganz aus, um sicherzustellen, dass Sie die vollständige Dosis eingenommen haben.

Wenn Sie die INTELENCE-Tablette(n) mit einer Flüssigkeit mischen, nehmen Sie diese zuerst ein, das heißt, vor anderen flüssigen Anti-HIV-Arzneimitteln, die Sie gleichzeitig einnehmen müssen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie nicht in der Lage sind, die gesamte Dosis zu schlucken, wenn sie in einer Flüssigkeit gemischt ist.

Wenn Ihr Kind die INTELENCE-Tablette(n) mit einer Flüssigkeit gemischt einnimmt, ist es äußerst wichtig, dass es die gesamte Dosis einnimmt, damit eine ausreichende Menge an Arzneimittel in den Körper gelangt. Wenn nicht die gesamte Dosis eingenommen wird, steigt das Risiko, dass das Virus unempfindlich gegenüber dem Arzneimittel wird. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Ihr Kind nicht in der Lage ist, die gesamte Dosis zu schlucken, wenn sie in einer Flüssigkeit gemischt ist. Er wird möglicherweise ein anderes Arzneimittel zur Behandlung Ihres Kindes vorschlagen.

Verwenden Sie keine warmen (40°C oder wärmer) oder kohlensäurehaltigen Getränke zur Einnahme der INTELENCE Tablette(n).

Öffnen des kindergesicherten Verschlusses

Die Plastikflasche ist mit einem kindergesicherten Verschluss versehen, der wie folgt zu öffnen ist:
- Drücken Sie den Plastik-Schraubverschluss nach unten und drehen Sie ihn dabei gegen den Uhrzeigersinn.
- Nehmen Sie den geöffneten Schraubverschluss ab.

Wenn Sie eine größere Menge von INTELENCE eingenommen haben, als Sie sollten
Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker. Die häufigsten Nebenwirkungen von INTELENCE sind Hautausschlag, Durchfall, Übelkeit und Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Wenn Sie die Einnahme von INTELENCE vergessen haben
Wenn Sie dies **innerhalb von 6 Stunden Ihrer gewöhnlichen Einnahmezeit von INTELENCE** bemerken, müssen Sie die Tabletten sobald als möglich einnehmen. Nehmen Sie die Tabletten immer nach einer Mahlzeit ein. Nehmen Sie die nächste Dosis dann wie gewohnt ein. Wenn Sie die Einnahme **länger als 6 Stunden** vergessen haben, lassen Sie sie aus, und nehmen Sie die nächste Dosis wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme von INTELENCE erbrechen, nehmen Sie eine weitere Dosis nach einer Mahlzeit ein. Wenn Sie später als 4 Stunden nach der Einnahme von INTELENCE erbrechen, müssen Sie bis zum nächsten üblichen Einnahmezeitpunkt keine weitere Dosis einnehmen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen, wenn Sie die Einnahme vergessen oder erbrochen haben.

Beenden Sie die Einnahme von INTELENCE nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen
Durch die HIV-Therapie kann sich Ihr allgemeines Befinden verbessern. Brechen Sie die Behandlung mit INTELENCE oder Ihren übrigen Anti-HIV-Medikamenten nicht ab, auch wenn Sie sich besser fühlen. Sonst kann sich das Risiko einer Resistenzentwicklung des Virus erhöhen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit INTELENCE wird im Folgenden angegeben.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Hautausschlag. Der Ausschlag ist gewöhnlich leicht bis mäßig. In seltenen Fällen kann ein Ausschlag möglicherweise lebensbedrohlich sein. Es ist daher wichtig, dass Sie Ihren Arzt aufsuchen, wenn sich ein Ausschlag entwickelt. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Beschwerden zu behandeln sind und ob INTELENCE abgesetzt werden muss.
- Kopfschmerzen;
- Durchfall, Übelkeit.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit);
- Diabetes, verminderter Appetit;
- Angstzustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen;
- Kribbeln oder Schmerzen in Händen oder Füßen, Taubheitsgefühl, Verlust der Hautempfindlichkeit, Gedächtnisverlust, Müdigkeit;
- verschwommenes Sehen;
- Nierenversagen, hoher Blutdruck, Herzinfarkt, Kurzatmigkeit beim Sport;
- Erbrechen, Sodbrennen, Bauchschmerzen, Blähbauch, Entzündung des Magens, Blähungen, Verstopfung, Entzündung im Mund, Mundtrockenheit;
- Nachtschweiß, Juckreiz, trockene Haut;
- Veränderungen einiger Blutwerte und Blutchemiewerte. Dies lässt sich anhand der Ergebnisse von Blut- und/oder Urinuntersuchungen erkennen. Ihr Arzt wird Ihnen diese erklären. Ein Beispiel ist: geringe Anzahl roter Blutkörperchen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Anzeichen einer Infektion (zum Beispiel vergrößerte Lymphknoten und Fieber);
- abnorme Träume, Verwirrtheit, Orientierungsstörung, Nervosität, Albträume;
- Verschlafenheit, Zittern, Ohnmacht, Krampfanfälle, Aufmerksamkeitsstörungen;
- Schwindelgefühl, Trägheit;
- Brustschmerzen (Angina), unregelmäßiger Herzrhythmus;
- Schwierigkeiten beim Atmen;
- Brechreiz, Entzündung der Bauchspeicheldrüse, Erbrechen von Blut;
- Leberprobleme, wie z. B. Hepatitis, vergrößerte Leber;
- starkes Schwitzen, Schwellung des Gesichts und/oder des Halses;
- Anschwellen der Brüste bei Männern.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Schlaganfall;
- schwerer Hautausschlag mit Blasenbildung oder sich abschälender Haut, insbesondere um den Mund oder die Augen herum; dies kann bei Kindern und Jugendlichen häufiger vorkommen als bei Erwachsenen.

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, charakterisiert durch Ausschlag begleitet von Fieber und Organentzündung, wie z. B. Hepatitis.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist INTELENCE aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

INTELENCE Tabletten in der Originalflasche aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche enthält 3 kleine Beutel (Trockenmittel), um die Tabletten trocken zu halten. Diese Beutel sollen immer in der Flasche bleiben und dürfen nicht eingenommen werden.
Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was INTELENCE enthält
- Der Wirkstoff ist Etravirin. Jede Tablette INTELENCE enthält 100 mg Etravirin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat und Lactose (als Monohydrat).

Wie INTELENCE aussieht und Inhalt der Packung
Bei diesem Arzneimittel handelt es sich um weiße bis gebrochen weiße, ovale Tabletten mit der Prägung „T125“ auf der einen Seite und „100“ auf der anderen Seite.
Eine Plastikflasche enthält 120 Tabletten und 3 Beutel, um die Tabletten trocken zu halten.

Pharmazeutischer Unternehmer
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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 A.E.B.E.
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

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

INTELENCE 200 mg Tabletten
Etravirin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist INTELENCE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von INTELENCE beachten?
3. Wie ist INTELENCE einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist INTELENCE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist INTELENCE und wofür wird es angewendet?

INTELENCE enthält den Wirkstoff Etravirin. INTELENCE gehört zu einer Gruppe von Anti-HIV-Arzneimitteln, die als Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) bezeichnet werden.

INTELENCE ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV). Die Wirkung von INTELENCE beruht auf einer Verringerung der Anzahl der HI-Viren in Ihrem Körper. Dies wird Ihr Immunsystem stärken und das Risiko von Erkrankungen, die mit einer HIV-Infektion zusammenhängen, vermindern.

INTELENCE wird in Kombination mit anderen Anti-HIV-Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren und älter, die mit HIV infiziert sind und die bereits zuvor andere Anti-HIV-Arzneimittel erhalten haben, angewendet.

Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche Arzneimittel-Kombination für Sie am besten geeignet ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von INTELENCE beachten?

INTELENCE darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Etravirin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie Elbasvir/Grazoprevir (ein Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis-C-Infektion) einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie INTELENCE einnehmen.

INTELENCE ist kein Heilmittel gegen eine HIV-Infektion. Es ist Teil einer Behandlung, die die Anzahl der Viren im Blut verringert.

Ältere Patienten
INTELENCE wurde nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten angewendet, die 65 Jahre oder älter waren. Besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, ob Sie INTELENCE anwenden können, wenn Sie dieser Altersgruppe angehören.

Gewicht und erhöhte Blutfett- und Blutzuckerwerte
Während der HIV-Behandlung kann es zu einer Gewichtszunahme und einer Erhöhung der Blutfettwerte und des Blutzuckers kommen. Dies hängt zum Teil mit dem verbesserten Gesundheitszustand und Lebensstil sowie bei den Blutfettwerten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst zusammen. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Knochenprobleme
Einige Patienten, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie einnehmen, können die Knochenkrankheit Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) entwickeln. Die Dauer der kombinierten antiretroviralen Therapie, die Einnahme von Kortikosteroiden (bestimmte Hormone), Alkoholkonsum, eine schwere Immunsuppression (Beeinträchtigung der körpereigenen Abwehr), ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen im Verhältnis zu seiner Körpergröße) können einige von vielen Risikofaktoren für die Entstehung dieser Krankheit sein. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteifigkeit, Schmerzen (insbesondere der Hüfte, Knie und Schulter) und Schwierigkeiten bei Bewegungen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendeines dieser Symptome bemerken.

Informieren Sie Ihren Arzt über Ihren Zustand
Achten Sie darauf, folgende Punkte zu prüfen und Ihrem Arzt mitzuteilen, ob einer oder mehrere davon auf Sie zutreffen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sich bei Ihnen ein **Ausschlag** entwickelt. Wenn ein Ausschlag auftritt, passiert dies gewöhnlich kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung mit INTELENCE. Er klingt selbst bei fortgesetzter Einnahme des Arzneimittels oft innerhalb von 1 bis 2 Wochen ab. Selten können bei Ihnen während der Behandlung mit INTELENCE ein schwerer Hautausschlag mit Blasenbildung oder sich abschälender Haut, insbesondere um den Mund oder die Augen herum, oder eine Überempfindlichkeitsreaktion (allergische Reaktion einschließlich Ausschlag und Fieber, aber auch Schwellung des Gesichts, der Zunge oder des Halses, Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken) auftreten, die möglicherweise lebensbedrohlich sein können. Wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Beschwerden zu behandeln sind und ob INTELENCE abgesetzt werden muss. Wenn bei Ihnen die Behandlung wegen einer Überempfindlichkeitsreaktion abgebrochen wurde, dürfen Sie die Therapie mit INTELENCE nicht wieder beginnen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Probleme mit Ihrer Leber** einschließlich Hepatitis B und/oder C haben oder früher hatten. Unter Umständen muss Ihr Arzt erst die Schwere Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er darüber entscheiden kann, ob Sie INTELENCE einnehmen können.
- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche **Symptome einer Infektion** bemerken. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte können kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von früheren Infektionen herrühren. Man nimmt an, dass diese Symptome auf einer verbesserten Immunreaktion des Körpers beruhen, die ihn in die Lage versetzt, Infektionen zu bekämpfen, die ohne offensichtliche Symptome schon vorher bestanden haben.
- Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

Kinder und Jugendliche
Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder unter 2 Jahren und mit weniger als 10 kg Körpergewicht, da der mögliche Nutzen und die Risiken nicht untersucht wurden.

Einnahme von INTELENCE zusammen mit anderen Arzneimitteln
Zwischen INTELENCE und anderen Arzneimitteln können Wechselwirkungen auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

In den meisten Fällen kann INTELENCE mit Anti-HIV-Arzneimitteln, die zu anderen Wirkstoffklassen gehören, angewendet werden. Einige Kombinationen werden jedoch nicht empfohlen. In anderen Fällen kann eine verstärkte Überwachung und/oder eine Veränderung der Dosis des Arzneimittels erforderlich sein. Informieren Sie deshalb immer Ihren Arzt darüber, welche anderen Anti-HIV-Arzneimittel Sie einnehmen. Des Weiteren ist es wichtig, dass Sie die Packungsbeilagen sorgfältig lesen, die mit diesen Arzneimitteln zur Verfügung gestellt werden. Befolgen Sie sorgfältig die Anweisungen Ihres Arztes, welche Arzneimittel miteinander kombiniert werden können.

Es wird nicht empfohlen, INTELENCE mit einem der folgenden Arzneimittel zu kombinieren:
- Tipranavir/Ritonavir, Efavirenz, Nevirapin, Rilpivirin, Indinavir, Atazanavir/Cobicistat, Darunavir/Cobicistat (Arzneimittel gegen HIV)
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin (Arzneimittel zur Vermeidung von Krampfanfällen)
- Rifampicin, weil es nicht zusammen mit geboosterten Protease-Inhibitoren angewendet werden darf und Rifapentin (Arzneimittel zur Behandlung einiger Infektionen, wie z. B. Tuberkulose)
- Produkte, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten (ein pflanzliches Mittel, das bei Depressionen angewendet wird)
- Daclatasvir (ein Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis-C-Infektion).

Wenn Sie irgendeines dieser Arzneimittel einnehmen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Die Wirkungen von INTELENCE oder anderen Arzneimitteln könnten beeinflusst werden,
wenn Sie INTELENCE zusammen mit irgendeinem der folgenden Arzneimittel einnehmen. Die Dosierung einiger Arzneimittel muss gegebenenfalls verändert werden, da sich deren therapeutische Wirkung oder die Nebenwirkungen verändern können, wenn sie zusammen mit INTELENCE eingenommen werden. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:
- Dolutegravir, Maraviroc, Amprenavir/Ritonavir und Fosamprenavir/Ritonavir (Arzneimittel gegen HIV)
- Amiodaron, Bepridil, Digoxin, Disopyramid, Flecainid, Lidocain, Mexiletin, Propafenon und Chinidin (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen, z. B. Herzrhythmusstörungen)
- Warfarin (ein Arzneimittel zur Herabsetzung der Blutgerinnung). Ihr Arzt muss Ihr Blut dann untersuchen.
- Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Clarithromycin, Rifabutin (Antibiotika)
- Artemether/Lumefantrin (Arzneimittel zur Behandlung der Malaria)
- Diazepam (Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen und/oder Angstzuständen)
- Dexamethason (ein Kortikosteroid, das bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie Entzündungen und allergischen Reaktionen angewendet wird)
- Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Rosuvastatin, Simvastatin (Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels)
- Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus (Immunsuppressiva – Arzneimittel zur Abschwächung Ihres Immunsystems)
- Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil (Arzneimittel zur Behandlung von Erektionsstörungen und/oder Bluthochdruck [pulmonale arterielle Hypertonie])
- Clopidogrel (Arzneimittel zur Vermeidung von Blutgerinnseln).

Schwangerschaft und Stillzeit
Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie schwanger sind. Schwangere sollen INTELENCE nicht einnehmen, es sei denn, der Arzt hat es ausdrücklich angeordnet.

Wegen möglicher Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen wird empfohlen, dass Frauen nicht stillen, wenn sie INTELENCE einnehmen.

Bei Frauen mit HIV wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf den Säugling übertragen werden kann. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen, wenn Sie nach der Einnahme Ihrer Arzneimittel schläfrig sind oder Sie sich benommen fühlen.

INTELENCE enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist INTELENCE einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Anwendung bei Erwachsenen
Die empfohlene Dosis von INTELENCE beträgt eine Tablette zweimal am Tag.
Nehmen Sie morgens eine 200 mg INTELENCE Tablette nach dem Essen ein.
Nehmen Sie abends eine 200 mg INTELENCE Tablette nach dem Essen ein.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren und älter und mindestens 10 kg Körpergewicht
Der Arzt wird die richtige Dosis auf Grundlage des Körpergewichts des Kindes berechnen.
Der Arzt wird Sie genau darüber informieren, wie viel INTELENCE das Kind einnehmen soll.

Hinweise über die Einnahme von INTELENCE für alle Patienten
Es ist wichtig, dass Sie INTELENCE nach dem Essen einnehmen. Wenn Sie INTELENCE auf leeren Magen einnehmen, wird nur die Hälfte der INTELENCE-Menge vom Körper aufgenommen. Folgen Sie dem Rat Ihres Arztes in Bezug auf die Art des Essens mit dem Sie INTELENCE einnehmen sollten.

Schlucken Sie die INTELENCE Tablette(n) im Ganzen mit einem Glas Wasser. Kauen Sie die Tablette(n) nicht.

Falls Sie die INTELENCE Tablette(n) nicht im Ganzen schlucken können, können Sie Folgendes tun:
- Geben Sie die Tablette(n) in 5 ml (1 Teelöffel) Wasser oder in mindestens so viel Flüssigkeit, dass das Arzneimittel bedeckt ist,
- rühren Sie ca. 1 Minute lang gut um, bis das Wasser milchig aussieht,
- falls nötig, geben Sie bis zu 30 ml (2 Esslöffel) zusätzliches Wasser oder alternativ Orangensaft oder Milch zu (geben Sie die Tabletten nicht direkt in Orangensaft oder Milch),
- trinken Sie sofort aus,
- spülen Sie das Glas einige Male mit Wasser, Orangensaft oder Milch und trinken Sie jedes Mal die Flüssigkeit ganz aus, um sicherzustellen, dass Sie die vollständige Dosis eingenommen haben.

Wenn Sie die INTELENCE-Tablette(n) mit einer Flüssigkeit mischen, nehmen Sie diese zuerst ein, das heißt, vor anderen flüssigen Anti-HIV-Arzneimitteln, die Sie gleichzeitig einnehmen müssen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie nicht in der Lage sind, die gesamte Dosis zu schlucken, wenn sie in einer Flüssigkeit gemischt ist.

Wenn Ihr Kind die INTELENCE-Tablette(n) mit einer Flüssigkeit gemischt einnimmt, ist es äußerst wichtig, dass es die gesamte Dosis einnimmt, damit eine ausreichende Menge an Arzneimittel in den Körper gelangt. Wenn nicht die gesamte Dosis eingenommen wird, steigt das Risiko, dass das Virus unempfindlich gegenüber dem Arzneimittel wird. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Ihr Kind nicht in der Lage ist, die gesamte Dosis zu schlucken, wenn sie in einer Flüssigkeit gemischt ist. Er wird möglicherweise ein anderes Arzneimittel zur Behandlung Ihres Kindes vorschlagen.

Verwenden Sie keine warmen (40°C oder wärmer) oder kohlensäurehaltigen Getränke zur Einnahme der INTELENCE Tablette(n).

Öffnen des kindergesicherten Verschlusses

Die Plastikflasche ist mit einem kindergesicherten Verschluss versehen, der wie folgt zu öffnen ist:
- Drücken Sie den Plastik-Schraubverschluss nach unten und drehen Sie ihn dabei gegen den Uhrzeigersinn.
- Nehmen Sie den geöffneten Schraubverschluss ab.

Wenn Sie eine größere Menge von INTELENCE eingenommen haben, als Sie sollten
Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker. Die häufigsten Nebenwirkungen von INTELENCE sind Hautausschlag, Durchfall, Übelkeit und Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Wenn Sie die Einnahme von INTELENCE vergessen haben
Wenn Sie dies **innerhalb von 6 Stunden Ihrer gewöhnlichen Einnahmezeit von INTELENCE** bemerken, müssen Sie die Tablette sobald als möglich einnehmen. Nehmen Sie die Tablette immer nach einer Mahlzeit ein. Nehmen Sie die nächste Dosis dann wie gewohnt ein. Wenn Sie die Einnahme **länger als 6 Stunden** vergessen haben, lassen Sie sie aus, und nehmen Sie die nächste Dosis wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme von INTELENCE erbrechen, nehmen Sie eine weitere Dosis nach einer Mahlzeit ein. Wenn Sie später als 4 Stunden nach der Einnahme von INTELENCE erbrechen, müssen Sie bis zum nächsten üblichen Einnahmezeitpunkt keine weitere Dosis einnehmen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen, wenn Sie die Einnahme vergessen oder erbrochen haben.

Beenden Sie die Einnahme von INTELENCE nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen
Durch die HIV-Therapie kann sich Ihr allgemeines Befinden verbessern. Brechen Sie die Behandlung mit INTELENCE oder Ihren übrigen Anti-HIV-Medikamenten nicht ab, auch wenn Sie sich besser fühlen. Sonst kann sich das Risiko einer Resistenzentwicklung des Virus erhöhen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit INTELENCE wird im Folgenden angegeben.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Hautausschlag. Der Ausschlag ist gewöhnlich leicht bis mäßig. In seltenen Fällen kann ein Ausschlag möglicherweise lebensbedrohlich sein. Es ist daher wichtig, dass Sie Ihren Arzt aufsuchen, wenn sich ein Ausschlag entwickelt. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Beschwerden zu behandeln sind und ob INTELENCE abgesetzt werden muss;
- Kopfschmerzen;
- Durchfall, Übelkeit.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit);
- Diabetes, verminderter Appetit;
- Angstzustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen;
- Kribbeln oder Schmerzen in Händen oder Füßen, Taubheitsgefühl, Verlust der Hautempfindlichkeit, Gedächtnisverlust, Müdigkeit;
- verschwommenes Sehen;
- Nierenversagen, hoher Blutdruck, Herzinfarkt, Kurzatmigkeit beim Sport;
- Erbrechen, Sodbrennen, Bauchschmerzen, Blähbauch, Entzündung des Magens, Blähungen, Verstopfung, Entzündung im Mund, Mundtrockenheit;
- Nachtschweiß, Juckreiz, trockene Haut;
- Veränderungen einiger Blutwerte und Blutchemiewerte. Dies lässt sich anhand der Ergebnisse von Blut- und/oder Urinuntersuchungen erkennen. Ihr Arzt wird Ihnen diese erklären. Ein Beispiel ist: geringe Anzahl roter Blutkörperchen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Anzeichen einer Infektion (zum Beispiel vergrößerte Lymphknoten und Fieber);
- abnorme Träume, Verwirrtheit, Orientierungsstörung, Nervosität, Albträume;
- Verschlafenheit, Zittern, Ohnmacht, Krampfanfälle, Aufmerksamkeitsstörungen;
- Schwindelgefühl, Trägheit;
- Brustschmerzen (Angina), unregelmäßiger Herzrhythmus;
- Schwierigkeiten beim Atmen;
- Brechreiz, Entzündung der Bauchspeicheldrüse, Erbrechen von Blut;
- Leberprobleme, wie z. B. Hepatitis, vergrößerte Leber;
- starkes Schwitzen, Schwellung des Gesichts und/oder des Halses;
- Anschwellen der Brüste bei Männern.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Schlaganfall;
- schwerer Hautausschlag mit Blasenbildung oder sich abschälender Haut, insbesondere um den Mund oder die Augen herum; dies kann bei Kindern und Jugendlichen häufiger vorkommen als bei Erwachsenen.

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, charakterisiert durch Ausschlag begleitet von Fieber und Organentzündung, wie z. B. Hepatitis.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können

Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist INTELENCE aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Verwenden Sie das Arzneimittel 6 Wochen nach dem Öffnen der Flasche nicht mehr.

INTELENCE Tabletten in der Originalflasche aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche enthält 3 kleine Beutel (Trockenmittel), um die Tabletten trocken zu halten. Diese Beutel sollen immer in der Flasche bleiben und dürfen nicht eingenommen werden.
Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was INTELENCE enthält
- Der Wirkstoff ist Etravirin. Jede Tablette INTELENCE enthält 200 mg Etravirin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose, verkieselte mikrokristalline Cellulose, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat.

Wie INTELENCE aussieht und Inhalt der Packung
Bei diesem Arzneimittel handelt es sich um weiße bis gebrochen weiße, bikonvexe, längliche Tabletten mit der Prägung „T200“ auf einer Seite.
Eine Plastikflasche enthält 60 Tabletten und 3 Beutel, um die Tabletten trocken zu halten.

Pharmazeutischer Unternehmer
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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 A.E.B.E.
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

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.