

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

INTELENCE 25 mg tablety  
INTELENCE 100 mg tablety  
INTELENCE 200 mg tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### INTELENCE 25 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 25 mg etravirínu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 40 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Jedna tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### INTELENCE 100 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 100 mg etravirínu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 160 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Jedna tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### INTELENCE 200 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 200 mg etravirínu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

### INTELENCE 25 mg tablety

Tableta

Biela až takmer biela oválna tableta s deliacou ryhou s vyrazeným označením „TMC” na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na dve rovnaké dávky.

### INTELENCE 100 mg tablety

Tableta

Biela až takmer biela oválna tableta s vyrazeným označením „T125” na jednej strane a „100“ na druhej strane.

### INTELENCE 200 mg tablety

Tableta

Biela až takmer biela bikonvexná podlhovastá tableta s vyrazeným označením „T200” na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

INTELENCE, v kombinácii s posilneným inhibítorom proteázy a inými antiretrovírusovými liekmi, je indikovaný na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie typ 1 (human immunodeficiency virus type 1, HIV-1) u dospelých pacientov s predchádzajúcou antiretrovírusovou liečbou a u pediatrických pacientov vo veku od 6 rokov s predchádzajúcou antiretrovírusovou liečbou (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začínať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

#### Dávkovanie

INTELENCE sa musí podávať vždy v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi.

#### *Dospelí*

Odporúčaná dávka etravirínu u dospelých je 200 mg (jedna 200 mg tableta alebo dve 100 mg tablety), ktoré sa užívajú perorálne dvakrát denne po jedle (pozri časť 5.2).

#### *Pediatricka populácia (vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov)*

Odporúčaná dávka etravirínu u pediatrických pacientov (vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 16 kg) je založená na telesnej hmotnosti (pozri tabuľku nižšie).

INTELENCE tableta(y) sa majú užívať perorálne po jedle (pozri časť 5.2).

#### **Odporúčaná dávka etravirínu pre pediatrických pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov**

<b>Telesná hmotnosť</b>	<b>Dávka</b>	<b>Tablety</b>
≥ 16 až < 20 kg	100 mg dvakrát denne	štyri 25 mg tablety dvakrát denne alebo jedna 100 mg tableta dvakrát denne
≥ 20 až < 25 kg	125 mg dvakrát denne	päť 25 mg tabliet dvakrát denne alebo jedna 100 mg tableta a jedna 25 mg tableta dvakrát denne
≥ 25 až < 30 kg	150 mg dvakrát denne	šesť 25 mg tabliet dvakrát denne alebo jedna 100 mg tableta a dve 25 mg tablety dvakrát denne
≥ 30 kg	200 mg dvakrát denne	osem 25 mg tabliet dvakrát denne alebo dve 100 mg tablety dvakrát denne alebo jedna 200 mg tableta dvakrát denne

#### Vynechaná dávka

Ak pacient vynechá dávku lieku INTELENCE a uvedomí si to v priebehu 6 hodín po čase, kedy zvyčajne liek užíva, má liek užiť po jedle čo najskôr, a potom pokračovať ďalšou dávkou v čase podľa pravidelného liečebného režimu. Ak si pacient uvedomí vynechanú dávku neskôr ako po 6 hodinách od času, kedy ju mal užiť, nemá vynechanú dávku nahrádzať a má jednoducho pokračovať v zvyčajnom dávkovacom režime.

Ak pacient vracia do 4 hodín po užití lieku, ďalšia dávka lieku INTELENCE sa má užiť po jedle čo najskôr. Ak pacient vracia po viac ako 4 hodinách po užití lieku, pacient nemusí užiť ďalšiu dávku až do ďalšieho pravidelne plánovaného času.

#### *Starší pacienti*

Informácie o použití lieku INTELENCE u pacientov vo veku > 65 rokov sú obmedzené (pozri časť 5.2), preto je potrebné u tejto populácie postupovať opatrne.

### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A alebo B podľa Childa-Pugha) sa nenavrhuje žiadna úprava dávkovania; INTELENCE treba užívať opatrne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Farmakokinetika etravirínu sa neskúmala u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). Z tohto dôvodu sa INTELENCE neodporúča podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

### *Pediatrická populácia (vo veku menej ako 6 rokov)*

Bezpečnosť a účinnosť etravirínu u detí mladších ako 6 rokov a s hmotnosťou menej ako 16 kg neboli doteraz stanovené (pozri časť 5.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Pacientov treba poučiť, aby prehltili celú tabletu(y) spolu s tekutinou, napr. s vodou. Pacienti, ktorí nie sú schopní prehltnúť tabletu(y) vcelku, si ju/ich môžu rozpustiť v pohári vody.

Pokyny na rozpustenie lieku pred podaním, pozri v časti 6.6.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s elbasvirom/grazoprevirom (pozri časť 4.5).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

INTELENCE sa má v optimálnom prípade používať v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi, ktoré prejavujú aktivitu voči vírusu pacienta (pozri časť 5.1).

Znížená virologická odpoveď na etravirín sa pozorovala u pacientov s vírusovými kmeňmi vykazujúcimi 3 alebo viac spomedzi nasledujúcich mutácií: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V a G190A/S (pozri časť 5.1).

Závery týkajúce sa relevantnosti jednotlivých mutácií alebo mutačných vzorov podliehajú zmenám vďaka dopĺňaným údajom, a preto sa odporúča zakaždým vziať do úvahy súčasné interpretačné systémy s analýzou výsledkov testov na rezistenciu.

Nie sú k dispozícii žiadne iné údaje o interakciách okrem interakcií liek-liek (pozri časť 4.5), keď sa etravirín podával v kombinácii s raltegravírom alebo maravirokom.

### Závažné kožné a hypersenzitívne reakcie

Pri liečbe etravirínom boli hlásené závažné nežiaduce kožné reakcie. V klinických skúšaní boli zriedkavo nahlásené Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém (< 0,1 %). Liečbu liekom INTELENCE treba pri rozvoji závažnej kožnej reakcie prerušiť.

Klinické údaje sú obmedzené a zvýšené riziko vzniku kožných reakcií u pacientov s anamnézou kožnej reakcie v súvislosti s NNRTI nemožno vylúčiť. U takýchto pacientov je potrebné postupovať opatrne, zvlášť pri anamnéze závažných kožných liekových reakcií.

Počas užívania etravirínu boli hlásené niekedy fatálne prípady závažných syndrómov hypersenzitivity, vrátane DRESS (lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi, z angl. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) a TEN (toxická epidermálna nekrolýza) (pozri časť 4.8). Syndróm DRESS charakterizuje vyrážka, horúčka, eozinofília a poškodenie orgánov (vrátane, ale nielen, závažných vyrážok alebo vyrážok sprevádzaných horúčkou, celkovou nevoľnosťou, únavou, bolesťou svalov alebo kĺbov, pľuzgiermi, orálnymi léziami, konjunktivitídou, hepatitídou a eozinofiliou). Čas do vzniku je zvyčajne okolo 3 – 6 týždňov a vo väčšine prípadov sa pozitívny výsledok dosiahne po prerušení liečby a po začatí liečby kortikosteroidmi.

Pacientov treba poučiť, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia závažné vyrážky alebo hypersenzitívne reakcie. Pacienti, u ktorých bola diagnostikovaná hypersenzitívna reakcia počas liečby, musia okamžite liečbu liekom INTELENCE ukončiť.

Oneskorené zastavenie liečby liekom INTELENCE po vzniku závažnej vyrážky môže mať za následok život ohrozujúcu reakciu.

Pacienti, ktorí z dôvodu hypersenzitívnych reakcií ukončili liečbu, nesmú znovu začať s užívaním lieku INTELENCE.

### Vyrážka

S etravirínom bola hlásená vyrážka. Vyrážka bola najčastejšie mierna až stredne závažná, vyskytovala sa v druhom týždni liečby a zriedkavo sa objavila po 4. týždni. Vyrážka zväčša samovoľne ustúpila a vo všeobecnosti odoznievala v priebehu 1 až 2 týždňov pri pokračujúcej liečbe. Keď sa predpisuje INTELENCE ženám, predpisujúci lekári si majú uvedomiť, že incidencia vyrážky bola u žien vyššia (pozri časť 4.8).

### Starší pacienti

Skúsenosti s použitím etravirínu u geriatrických pacientov sú obmedzené: v III. fáze klinických skúšaní dostávalo etravirín 6 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 53 pacientov vo veku 56 – 64 rokov. Druh a výskyt nežiaducich reakcií u pacientov vo veku > 55 rokov bol podobný ako u mladších pacientov (pozri časti 4.2 a 5.2).

### Gravidita

Vzhľadom na zvýšenú expozíciu etravirínu počas gravidity sa má venovať pozornosť gravidným pacientkám vyžadujúcim súbežné užívanie liekov alebo majúcim komorbidity, ktoré môžu ďalej zvyšovať expozíciu etravirínu.

### Pacienti s pridruženými ochoreniami

#### *Porucha funkcie pečene*

Etravirín sa primárne metabolizuje v pečeni a vylučuje sa pečeňou; vo vysokej miere sa viaže na proteíny plazmy. Možno očakávať účinky na neviazanú expozíciu (zatiaľ sa neskúmala), a preto sa odporúča opatrnosť u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Etravirín sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) a jeho podávanie sa preto u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### *Súčasná infekcia HBV (vírus hepatitídy B) alebo HCV (vírus hepatitídy C)*

Opatrnosť je potrebná u pacientov so súbežnou infekciou hepatitídy B alebo C vzhľadom na obmedzené údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii. Nemožno vylúčiť potenciálne väčšie riziko zvýšenia hodnôt pečeňových enzýmov.

#### *Telesná hmotnosť a metabolické parametre*

Počas antiretrovirusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy

v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

### Syndróm reaktivácie imunitného systému

U pacientov infikovaných HIV a s ťažkou imunodeficienciou v čase začatia CART môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a to môže zapríčiniť závažný klinický stav, alebo zhoršenie symptómov. V typickom prípade sa takéto reakcie pozorujú v prvých týždňoch alebo mesiacoch od začatia CART. Vhodným príkladom sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jiroveci*. Akékoľvek príznaky zápalu treba zhodnotiť a v prípade nutnosti pristúpiť k liečbe.

Boli zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktivácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.8).

### Osteonekróza

Aj napriek tomu, že etiológia je považovaná za multifaktoriálnu (vrátane užívania kortikosteroidov, požívania alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), prípady osteonekrózy boli hlásené najmä u pacientov s pokročilým ochorením HIV a/alebo s dlhodobou expozíciou CART. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak pocítia bolesti kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti pri pohybe.

### Liekové interakcie

Neodporúča sa kombinovať etravirín s tipranavirom/ritonavírom z dôvodu výraznej farmakokinetickej interakcie (76 % pokles AUC etravirínu), čo môže významne zhoršiť virologickú odpoveď na etravirín.

Kombinácia etravirínu so simeprevirom, daklatasvirom, atazanavirom/kobicistatom alebo darunavirom/kobicistatom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Podrobnejšie informácie o liekových interakciách sú uvedené v časti 4.5.

### Intolerancia laktózy a deficiencia laktázy

#### *INTELENCE 25 mg tablety*

Jedna tableta obsahuje 40 mg monohydrátu laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

#### *INTELENCE 100 mg tablety*

Jedna tableta obsahuje 160 mg monohydrátu laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu etravirínu

Etravirín sa metabolizuje pomocou CYP3A4, CYP2C9 a CYP2C19, po čom nasleduje glukuronidácia metabolitov uridíndifosfoglukuronozyltransferázou (UDPGT). Lieky, ktoré indukujú CYP3A4,

CYP2C9 alebo CYP2C19, môžu zvyšovať klírens etravirínu, čo spôsobuje jeho nižšiu koncentráciu v plazme.

Súbežné podávanie etravirínu s liekmi, ktoré inhibujú CYP3A4, CYP2C9 alebo CYP2C19, môže znížiť klírens etravirínu, a tým môže zvýšiť jeho koncentráciu v plazme.

### Lieky, ktoré sú ovplyvnené užívaním etravirínu

Etravirín je slabý induktor CYP3A4. Súbežné podávanie etravirínu spolu s liekmi, ktoré sa primárne metabolizujú pomocou CYP3A4, môže viesť k zníženiu ich koncentrácie v plazme, čo môže oslabiť alebo skrátiť ich terapeutické účinky.

Etravirín je slabý inhibítor CYP2C9 a CYP2C19. Etravirín je tiež slabý inhibítor P-glykoproteínu. Súbežné podávanie spolu s liekmi, ktoré sa primárne metabolizujú pomocou CYP2C9 alebo CYP2C19 alebo sa transportujú pomocou P-glykoproteínu, môže viesť k zvýšeniu ich koncentrácie v plazme, čo môže zosilniť alebo predĺžiť ich terapeutické účinky, prípadne zmeniť profil ich nežiaducich účinkov.

Známe a teoretické interakcie s vybranými antiretrovírusovými a ne-antiretrovírusovými liekmi sú uvedené v tabuľke 1. Tabuľka nezahŕňa všetko.

### Tabuľka interakcií

Interakcie medzi etravirínom a súbežne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 1 (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“, bezo zmeny ako „↔“, nevykonané ako „NK“, interval spoľahlivosti ako „IS“).

**Tabuľka 1: Interakcie a odporúčania dávkovania s inými liekmi**

Lieky podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladinu lieku Pomer priemerov najmenších štvorcov (90 % IS; 1,00 = bez účinku)	Odporúčania ohľadne súbežného podávania liekov
<b>ANTIINFECTÍVA</b>		
<b>Antiretrovírusové lieky</b>		
<i>NRTI</i>		
Didanozín 400 mg jedenkrát denne	<u>didanozín</u> AUC ↔ 0,99 (0,79 - 1,25) C <sub>min</sub> NK C <sub>max</sub> ↔ 0,91 (0,58 - 1,42) <u>etravirín</u> AUC ↔ 1,11 (0,99 - 1,25) C <sub>min</sub> ↔ 1,05 (0,93 - 1,18) C <sub>max</sub> ↔ 1,16 (1,02 - 1,32)	Nepozoroval sa žiaden významný účinok na FK parametre didanozínu a etravirínu. INTELENCE a didanozín možno podávať bez úpravy dávkovania.
Tenofovir disoproxil 245 mg jedenkrát denne	<u>tenofovir</u> AUC ↔ 1,15 (1,09 - 1,21) C <sub>min</sub> ↑ 1,19 (1,13 - 1,26) C <sub>max</sub> ↑ 1,15 (1,04 - 1,27) <u>etravirín</u> AUC ↓ 0,81 (0,75 - 0,88) C <sub>min</sub> ↓ 0,82 (0,73 - 0,91) C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,75 - 0,88)	Nepozoroval sa žiaden významný účinok na FK parametre tenofoviru a etravirínu. INTELENCE a tenofovir možno podávať bez úpravy dávkovania.
Iné NRTI	Neskúmali sa, ale nepredpokladá sa žiadna interakcia vzhľadom na to, že pri iných NRTI je primárnou cestou vylučovania vylučovanie obličkami (napr. abakavir, emtricitabín, lamivudín, stavudín a zidovudín).	INTELENCE možno použiť s týmito NRTI bez úpravy dávkovania.
<i>NNRTI</i>		
Efavirenz Nevirapín Rilpivirín	Nepotvrdilo sa, že by kombinácia dvoch NNRTI bola prospešná. Súbežné podávanie etravirínu s efavirenzom alebo nevirapínom môže spôsobiť významný pokles koncentrácie etravirínu v plazme a stratu terapeutického účinku etravirínu. Súbežné podávanie etravirínu s rilpivirínom môže spôsobiť pokles koncentrácie rilpivirínu v plazme a stratu jeho terapeutického účinku.	Neodporúča sa podávať INTELENCE súbežne s inými NNRTI.

<i>Inhibitory HIV proteáz (PI) – neposilnené (t. j. bez súbežného podávania nízkej dávky ritonaviru)</i>		
Indinavir	Súbežné podávanie etravirínu s indinavirom môže spôsobiť významný pokles koncentrácie indinaviru v plazme a stratu jeho terapeutického účinku.	Neodporúča sa podávať INTELENCE súbežne s indinavirom.
Nelfinavir	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že etravirín bude zvyšovať plazmatickú koncentráciu nelfinaviru.	Neodporúča sa podávať INTELENCE súbežne s nelfinavirom.
<i>HIV PI – posilnené nízkou dávkou ritonaviru</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg jedenkrát denne	<u>atazanavir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79 - 0,93) C <sub>min</sub> ↓ 0,62 (0,55 - 0,71) C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,89 - 1,05) <u>etravirín</u> AUC ↑ 1,30 (1,18 - 1,44) C <sub>min</sub> ↑ 1,26 (1,12 - 1,42) C <sub>max</sub> ↑ 1,30 (1,17 - 1,44)	INTELENCE a atazanavir/ritonavir sa môžu podávať bez úpravy dávkovania.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne	<u>darunavir</u> AUC ↔ 1,15 (1,05 - 1,26) C <sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,90 - 1,17) C <sub>max</sub> ↔ 1,11 (1,01 - 1,22) <u>etravirín</u> AUC ↓ 0,63 (0,54 - 0,73) C <sub>min</sub> ↓ 0,51 (0,44 - 0,61) C <sub>max</sub> ↓ 0,68 (0,57 - 0,82)	INTELENCE a darunavir/ritonavir sa môžu podávať bez úpravy dávkovania (pozri tiež časť 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dvakrát denne	<u>amprenavir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53 - 1,86) C <sub>min</sub> ↑ 1,77 (1,39 - 2,25) C <sub>max</sub> ↑ 1,62 (1,47 - 1,79) <u>etravirín</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Amprenavir/ritonavir a fosamprenavir/ritonavir si môžu vyžadovať zníženie dávky, keď sa podávajú spolu s liekom INTELENCE. Na zníženie dávky možno zvážiť perorálny roztok.
Lopinavir/ritonavir (tableta) 400/100 mg dvakrát denne	<u>lopinavir</u> AUC ↔ 0,87 (0,83 - 0,92) C <sub>min</sub> ↓ 0,80 (0,73 - 0,88) C <sub>max</sub> ↔ 0,89 (0,82 - 0,96) <u>etravirín</u> AUC ↓ 0,65 (0,59 - 0,71) C <sub>min</sub> ↓ 0,55 (0,49 - 0,62) C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,64 - 0,78)	INTELENCE a lopinavir/ritonavir sa môžu podávať bez úpravy dávkovania.
Sachinavir/ritonavir 1 000/100 mg dvakrát denne	<u>sachinavir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64 - 1,42) C <sub>min</sub> ↓ 0,80 (0,46 - 1,38) C <sub>max</sub> ↔ 1,00 (0,70 - 1,42) <u>etravirín</u> AUC ↓ 0,67 (0,56 - 0,80) C <sub>min</sub> ↓ 0,71 (0,58 - 0,87) C <sub>max</sub> ↓ 0,63 (0,53 - 0,75)	INTELENCE a sachinavir/ritonavir sa môžu podávať bez úpravy dávkovania.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dvakrát denne	<u>tipranavir</u> AUC ↑ 1,18 (1,03 - 1,36) C <sub>min</sub> ↑ 1,24 (0,96 - 1,59) C <sub>max</sub> ↑ 1,14 (1,02 - 1,27) <u>etravirín</u> AUC ↓ 0,24 (0,18 - 0,33) C <sub>min</sub> ↓ 0,18 (0,13 - 0,25) C <sub>max</sub> ↓ 0,29 (0,22 - 0,40)	Neodporúča sa podávať INTELENCE súbežne s tipranavirom/ritonaviirom (pozri časť 4.4).
<i>HIV PI – Posilnené kobicistatom</i>		



Atazanavir/kobicistat Darunavir/kobicistat	Neskúmali sa. Súbežné podávanie etravirínu s atazanavirom/kobicistatom alebo darunavirom/kobicistatom môže znížiť plazmatické koncentrácie PI a/alebo kobicistatu, čo môže viesť k strate terapeutického účinku a vzniku rezistencie.	Neodporúča sa súbežné podávanie lieku INTELENCE s atazanavirom/kobicistatom alebo darunavirom/kobicistatom.
<i>CCR5 Antagonisty</i>		
Maravirok 300 mg dvakrát denne	<u>maravirok</u> AUC ↓ 0,47 (0,38 - 0,58) C <sub>min</sub> ↓ 0,61 (0,53 - 0,71) C <sub>max</sub> ↓ 0,40 (0,28 - 0,57)	Odporúčaná dávka maraviroku v kombinácii s liekom INTELENCE a PI je 150 mg dvakrát denne s výnimkou fosamprenaviru/ritonaviru, čo sa neodporúča s maravirokom. Upraviť dávkovanie lieku INTELENCE nie je potrebné. Pozri tiež časť 4.4.
Maravirok/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg dvakrát denne	<u>etravirín</u> AUC ↔ 1,06 (0,99 - 1,14) C <sub>min</sub> ↔ 1,08 (0,98 - 1,19) C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,95 - 1,17) <u>maravirok*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57 - 3,74) C <sub>min</sub> ↑ 5,27 (4,51 - 6,15) C <sub>max</sub> ↑ 1,77 (1,20 - 2,60) * porovnávané s maravirokom 150 mg dvakrát denne	
<i>Inhibitory fúzie</i>		
Enfuvirtid 90 mg dvakrát denne	<u>etravirín*</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>0h</sub> ↔ <sup>a</sup> Koncentrácia enfuvirtidu sa neskúmala a nepredpokladá sa žiaden účinok. * na základe populačných farmakokinetických analýz	Nepredpokladá sa žiadna interakcia ani pre INTELENCE, ani pre enfuvirtid pri súčasnom podávaní.
<i>Inhibitory prenosu reťazcov integrázou</i>		
Dolutegravir 50 mg jedenkrát denne	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C <sub>min</sub> ↓ 0,12 (0,09-0,16) C <sub>max</sub> ↓ 0,48 (0,43-0,54) <u>etravirín</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Etravirín výrazne znižoval plazmatické koncentrácie dolutegraviru. Účinok etravirínu na plazmatické koncentrácie dolutegraviru bol zmiernený súbežným podávaním darunaviru/ritonaviru alebo lopinaviru/ritonaviru a očakáva sa, že bude zmiernený atazanavirom/ritonavir.  INTELENCE sa má užívať s dolutegravirom, len ak sa súbežne podáva atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir alebo lopinavir/ritonavir. Túto kombináciu možno podávať bez úpravy dávkovania.
Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg jedenkrát denne + 600/100 mg dvakrát denne	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C <sub>min</sub> ↓ 0,63 (0,52-0,77) C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>etravirín</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	
Dolutegravir + Lopinavir/ritonavir 50 mg jedenkrát denne + 400/100 mg dvakrát denne	<u>dolutegravir</u> AUC ↔ 1,11(1,02-1,20) C <sub>min</sub> ↑ 1,28 (1,13-1,45) C <sub>max</sub> ↔ 1,07 (1,02-1,13) <u>etravirín</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	

Raltegravir 400 mg dvakrát denne	<u>raltegravir</u> AUC ↓ 0,90 (0,68 - 1,18) C <sub>min</sub> ↓ 0,66 (0,34 - 1,26) C <sub>max</sub> ↓ 0,89 (0,68 - 1,15) <u>etravirín</u> AUC ↔ 1,10 (1,03 - 1,16) C <sub>min</sub> ↔ 1,17 (1,10 - 1,26) C <sub>max</sub> ↔ 1,04 (0,97 - 1,12)	INTELENCE a raltegravir možno podávať bez úpravy dávkovania.
<b>ANTIARYTMIKÁ</b>		
Digoxín 0,5 mg jednorazová dávka	<u>digoxín</u> AUC ↑ 1,18 (0,90 - 1,56) C <sub>min</sub> NK C <sub>max</sub> ↑ 1,19 (0,96 - 1,49)	INTELENCE a digoxín možno podávať bez úpravy dávkovania. Odporúča sa hladinu digoxínu monitorovať, keď sa podáva v kombinácii s liekom INTELENCE.
Amiodaron Bepriidil Disopyramid Flekainid Lidokaín (podávaný systémovo) Mexiletín Propafenon Chinidín	Neskúmali sa. Predpokladá sa, že INTELENCE bude znižovať koncentrácie týchto antiarytmik v plazme.	Je potrebná opatrnosť a odporúča sa podľa možnosti monitorovať terapeutickú koncentráciu antiarytmik, keď sa podávajú spolu s liekom INTELENCE.
<b>ANTIBIOTIKÁ</b>		
Azitromycín	Neskúmal sa. Na základe toho, že azitromycín sa vylučuje žľou, nepredpokladajú sa nijaké liekové interakcie medzi azitromycínom a liekom INTELENCE.	INTELENCE a azitromycín možno podávať bez úpravy dávkovania.
Klaritromycín 500 mg dvakrát denne	<u>klaritromycín</u> AUC ↓ 0,61 (0,53 - 0,69) C <sub>min</sub> ↓ 0,47 (0,38 - 0,57) C <sub>max</sub> ↓ 0,66 (0,57 - 0,77) <u>14-OH-klaritromycín</u> AUC ↑ 1,21 (1,05 - 1,39) C <sub>min</sub> ↔ 1,05 (0,90 - 1,22) C <sub>max</sub> ↑ 1,33 (1,13 - 1,56) <u>etravirín</u> AUC ↑ 1,42 (1,34 - 1,50) C <sub>min</sub> ↑ 1,46 (1,36 - 1,58) C <sub>max</sub> ↑ 1,46 (1,38 - 1,56)	Etravirín znižoval expozíciu klaritromycínu, avšak koncentrácia aktívneho metabolitu, 14-OH-klaritromycínu, sa zvýšila. Vzhľadom na to, že 14-OH-klaritromycín znižoval aktivitu proti komplexu <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), môže sa celková aktivita voči tomuto patogénu zmeniť; preto treba pri liečbe MAC zvažovať alternatívy klaritromycínu.
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>		
Warfarín	Neskúmal sa. Predpokladá sa, že etravirín bude zvyšovať koncentráciu warfarínu v plazme.	Odporúča sa monitorovať medzinárodný normalizovaný pomer (international normalised ratio, INR), keď sa warfarín podáva spolu s liekom INTELENCE.
<b>ANTIKONVULZIVA</b>		
Karbamazepín Fenobarbital Fenytoín	Neskúmali sa. Predpokladá sa, že karbamazepín, fenobarbital a fenytoín budú znižovať koncentráciu etravirínu v plazme.	Kombinácia sa neodporúča.

<b>ANTIMYKOTIKÁ</b>		
Flukonazol 200 mg jedenkrát ráno	<u>flukonazol</u> AUC ↔ 0,94 (0,88 - 1,01) C <sub>min</sub> ↔ 0,91 (0,84 - 0,98) C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85 - 1,00) <u>etravirín</u> AUC ↑ 1,86 (1,73 - 2,00) C <sub>min</sub> ↑ 2,09 (1,90 - 2,31) C <sub>max</sub> ↑ 1,75 (1,60 - 1,91)	INTELENCE a flukonazol možno podávať bez úpravy dávkovania.
Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol	Neskúmali sa. <u>Posakonazol</u> , silný inhibítor CYP3A4, môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu etravirínu. <u>Itrakonazol</u> a <u>ketokonazol</u> sú silné inhibítory ako aj substráty CYP3A4. Súbežné systémové podávanie itrakonazolu alebo ketokonazolu a etravirínu môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu etravirínu. Zároveň môže plazmatická koncentrácia itrakonazolu alebo ketokonazolu klesať vplyvom etravirínu.	INTELENCE a tieto antimykotiká možno podávať bez úpravy dávkovania.
Vorikonazol 200 mg dvakrát denne	<u>vorikonazol</u> AUC ↑ 1,14 (0,88 - 1,47) C <sub>min</sub> ↑ 1,23 (0,87 - 1,75) C <sub>max</sub> ↓ 0,95 (0,75 - 1,21) <u>etravirín</u> AUC ↑ 1,36 (1,25 - 1,47) C <sub>min</sub> ↑ 1,52 (1,41 - 1,64) C <sub>max</sub> ↑ 1,26 (1,16 - 1,38)	INTELENCE a vorikonazol možno podávať bez úpravy dávkovania.
<b>ANTIMALARIKÁ</b>		
Artemeter/ lumefantrín 80/480 mg, 6 dávok v 0., 8., 24., 36., 48., a 60. hodine	<u>artemeter</u> AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C <sub>min</sub> ↓ 0,82 (0,67-1,01) C <sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,55-0,94) <u>dihydroartemisín</u> AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C <sub>min</sub> ↓ 0,83 (0,71-0,97) C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,71-0,99) <u>lumefantrín</u> AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C <sub>min</sub> ↔ 0,97 (0,83-1,15) C <sub>max</sub> ↔ 1,07 (0,94-1,23) <u>etravirín</u> AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C <sub>min</sub> ↔ 1,08 (1,04-1,14) C <sub>max</sub> ↔ 1,11 (1,06-1,17)	Keď sa podáva INTELENCE a súbežne artemeter/lumefantrín, odporúča sa starostlivo monitorovať antimalarickú odpoveď, pretože významné zníženie expozície artemeteru a jeho aktívneho metabolitu, dihydroartemisíninu, môže viesť k zníženiu antimalarického účinku. Nie je potrebná úprava dávky lieku INTELENCE.
<b>LIEČIVÁ PROTI MYKOBAKTÉRIÁM</b>		
Rifampicín Rifapentín	Neskúmali sa. Predpokladá sa, že rifampicín a rifapentín budú znižovať plazmatickú koncentráciu etravirínu. INTELENCE treba podávať v kombinácii s posilneným PI. Rifampicín je kontraindikovaný v kombinácii s posilnenými PI.	Kombinácia sa neodporúča.

Rifabutin 300 mg jedenkrát denne	<p>Ak sa pridáva posilnený inhibitor proteázy: Neuskutočnili sa žiadne štúdie interakcií. Na základe historických údajov možno očakávať pokles expozície etravirínu, zatiaľ čo expozícia rifabutínu a najmä 25-O-desacetyl-rifabutínu môže byť zvýšená.</p> <p>Ak sa nepridáva posilnený inhibitor proteázy (mimo odporúčaných indikácií pre etravirín): <u>rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,75 - 0,94) C<sub>min</sub> ↓ 0,76 (0,66 - 0,87) C<sub>max</sub> ↓ 0,90 (0,78 - 1,03) <u>25-O-desacetyl-rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,74 - 0,92) C<sub>min</sub> ↓ 0,78 (0,70 - 0,87) C<sub>max</sub> ↓ 0,85 (0,72 - 1,00) <u>etravirín</u> AUC ↓ 0,63 (0,54 - 0,74) C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,56 - 0,74) C<sub>max</sub> ↓ 0,63 (0,53 - 0,74)</p>	INTELENCE v kombinácii s posilneným inhibitorom proteázy a rifabutínom treba podávať opatrne vzhľadom na riziko poklesu expozície etravirínu a na riziko zvýšenia expozícií rifabutínu a 25-O-desacetyl-rifabutínu. Odporúča sa starostlivo monitorovať virologickú odpoveď a nežiaduce účinky súvisiace s rifabutínom. Pre informácie o potrebe úpravy dávky rifabutínu pozrite informácie o lieku pridaného posilneného inhibítora proteázy.
<b>BENZODIAZEPÍNY</b>		
Diazepam	Neskúmal sa. Predpokladá sa, že etravirín bude zvyšovať plazmatickú koncentráciu diazepamu.	Treba zvážiť alternatívy diazepamu.
<b>KORTIKOSTEROIDY</b>		
Dexametazón (podávaný systémovo)	Neskúmal sa. Predpokladá sa, že dexametazón bude znižovať plazmatickú koncentráciu etravirínu.	Systémovo podávaný dexametazón treba používať opatrne alebo treba zvážiť alternatívy, zvlášť pri chronickom podávaní.
<b>KONTRACEPTÍVA NA BÁZE ESTROGÉNOV</b>		
Etinylestradiol 0,035 mg jedenkrát denne Noretindrón 1 mg jedenkrát denne	<p><u>etinylestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13 - 1,31) C<sub>min</sub> ↔ 1,09 (1,01 - 1,18) C<sub>max</sub> ↑ 1,33 (1,21 - 1,46) <u>noretindrón</u> AUC ↔ 0,95 (0,90 - 0,99) C<sub>min</sub> ↓ 0,78 (0,68 - 0,90) C<sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,98 - 1,12) <u>etravirín</u> AUC ↔<sup>a</sup> C<sub>min</sub> ↔<sup>a</sup> C<sub>max</sub> ↔<sup>a</sup></p>	Kontraktívna na báze estrogénov a/alebo progesterónu v kombinácii s liekom INTELENCE sa môžu podávať bez úpravy dávkovania.
<b>ANTIVIROTIKÁ PRIAMO ÚČINKUJÚCE PROTI VÍRUSU HEPATITÍDY C (HCV)</b>		
Ribavirín	Neskúmal sa, no nepredpokladá sa žiadna interakcia na základe vylučovania ribavirínu obličkami.	INTELENCE v kombinácii s ribavirínom možno podávať bez úpravy dávkovania.
Boceprevir 800 mg 3 trikrát denne + etravirín 200 mg každých 12 hodín	<p><u>boceprevir</u> AUC ↑ 1,10 (0,94-1,28) C<sub>max</sub> ↑ 1,10 (0,94-1,29) C<sub>min</sub> ↓ 0,88 (0,66-1,17) <u>etravirín</u> AUC ↓ 0,77 (0,66-0,91) C<sub>max</sub> ↓ 0,76 (0,68-0,85) C<sub>min</sub> ↓ 0,71 (0,54-0,95)</p>	Klinický význam zníženia farmakokinetických parametrov etravirínu a C <sub>min</sub> bocepreviru pri kombinovanej liečbe HIV antiretrovirotikami, ktoré tiež ovplyvňujú farmakokinetiku etravirínu a/alebo bocepreviru, sa priamo nehodnotilo. Odporúča sa zvýšené klinické a laboratórne monitorovanie supresie HIV a HCV.

Daklatasvir	Neskúmal sa. Súbežné podávanie etravirínu s daklatasvirom môže znížiť koncentrácie daklatasviru.	Neodporúča sa súbežné podávanie INTELENCE a daklatasviru.
Elbasvir/grazoprevir	Neskúmal sa. Súbežné podávanie etravirínu s elbasvirom/grazoprevirom môže znížiť koncentrácie elbasviru a grazopreviru, čo vedie k zníženému terapeutického účinku elbasviru/grazopreviru.	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Simeprevir	Neskúmal sa. Súbežné použitie etravirínu so simeprevirom môže znížiť plazmatické koncentrácie simepreviru.	Neodporúča sa súbežné podávanie INTELENCE a simepreviru.
<b>RASTLINNÉ PRÍPRAVKY</b>		
Lubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Neskúmal sa. Predpokladá sa, že ľubovník bodkovaný bude znižovať plazmatickú koncentráciu etravirínu.	Kombinácia sa neodporúča.
<b>INHIBÍTORE HMG-CoA REDUKTÁZY</b>		
Atorvastatín 40 mg jedenkrát denne	<u>atorvastatín</u> AUC ↓ 0,63 (0,58 - 0,68) C <sub>min</sub> NK C <sub>max</sub> ↑ 1,04 (0,84 - 1,30) <u>2-OH-atorvastatín</u> AUC ↑ 1,27 (1,19 - 1,36) C <sub>min</sub> NK C <sub>max</sub> ↑ 1,76 (1,60 - 1,94) <u>etravirín</u> AUC ↔ 1,02 (0,97 - 1,07) C <sub>min</sub> ↔ 1,10 (1,02 - 1,19) C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,93 - 1,02)	Kombináciu lieku INTELENCE s atorvastatínom možno podávať bez úpravy dávkovania, avšak je možné, že dávku atorvastatínu bude potrebné zmeniť v závislosti od klinickej odpovede.
Fluvastatín Lovastatín Pravastatín Rosuvastatín Simvastatín	Neskúmali sa. Neočakáva sa žiadna interakcia medzi <u>pravastatínom</u> a etravirínom. <u>Lovastatín</u> , <u>rosuvastatín</u> a <u>simvastatín</u> sú substráty CYP3A4 a súbežné podávanie s etravirínom môže viesť k poklesu plazmatickej koncentrácie inhibítora HMG Co-A reductázy. <u>Fluvastatín</u> a <u>rosuvastatín</u> sa metabolizujú pomocou CYP2C9 a súbežné podávanie s etravirínom môže viesť k vzostupu plazmatickej koncentrácie inhibítora HMG Co-A reductázy.	Môže byť potrebné upraviť dávkovanie týchto inhibítorov HMG Co-A reductázy.
<b>ANTAGONISTY H<sub>2</sub>-RECEPTORA</b>		
Ranitidín 150 mg dvakrát denne	<u>etravirín</u> AUC ↓ 0,86 (0,76 - 0,97) C <sub>min</sub> NK C <sub>max</sub> ↓ 0,94 (0,75 - 1,17)	INTELENCE možno podávať spolu s antagonistami H <sub>2</sub> -receptora bez úpravy dávkovania.
<b>IMUNOSUPRESÍVA</b>		
Cyklosporín Sirolimus Takrolimus	Neskúmali sa. Predpokladá sa, že etravirín bude znižovať plazmatickú koncentráciu cyklosporínu, sirolimu a takrolimu.	Súbežné podávanie so systémovými imunosupresívami je potrebné vykonať opatrne, pretože plazmatická koncentrácia cyklosporínu, sirolimu a takrolimu sa môže zmeniť vplyvom lieku INTELENCE.

<b>NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ</b>		
Metadón jednotlivá dávka v rozpätí od 60 mg až 130 mg jedenkrát denne	<u>R(-) metadón</u> AUC ↔ 1,06 (0,99 - 1,13) C <sub>min</sub> ↔ 1,10 (1,02 - 1,19) C <sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,96 - 1,09) <u>S(+)</u> metadón AUC ↔ 0,89 (0,82 - 0,96) C <sub>min</sub> ↔ 0,89 (0,81 - 0,98) C <sub>max</sub> ↔ 0,89 (0,83 - 0,97) <u>etravirín</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Na základe klinického stavu pacienta neboli potrebné zmeny dávkovania metadónu počas súbežnej liečby liekom INTELENCE alebo po nej.
<b>INHIBÍTORE FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)</b>		
Sildenafil 50 mg jednorazová dávka Tadalafil Vardenafil	<u>sildenafil</u> AUC ↓ 0,43 (0,36 - 0,51) C <sub>min</sub> NK C <sub>max</sub> ↓ 0,55 (0,40 - 0,75) <u>N-desmetyl-sildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52 - 0,68) C <sub>min</sub> NK C <sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,59 - 0,96)	Súbežné podávanie inhibítorov PDE-5 s liekom INTELENCE môže vyžadovať úpravu dávkovania inhibítora PDE-5, aby sa dosiahol požadovaný klinický účinok.
<b>INHIBÍTORE AGREGÁCIE KRVNÝCH DOŠTIČIEK</b>		
Klopidogrel	Údaje <i>in vitro</i> preukazujú, že etravirín má schopnosť inhibovať CYP2C19. Je preto možné, že etravirín môže inhibovať metabolizmus klopidogrelu na jeho aktívny metabolit takouto inhibíciou CYP2C19 <i>in vivo</i> . Klinická významnosť tejto interakcie sa nepreukázala.	Preventívne sa odporúča vyhnúť sa súbežnému užívaniu etravirínu a klopidogrelu.
<b>INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY</b>		
Omeprazol 40 mg jedenkrát denne	<u>etravirín</u> AUC ↑ 1,41 (1,22 - 1,62) C <sub>min</sub> NK C <sub>max</sub> ↑ 1,17 (0,96 - 1,43)	INTELENCE možno podávať s inhibítormi protónovej pumpy bez úpravy dávkovania.
<b>SELEKTÍVNE INHIBÍTORE SPÄTNEHO VYCHYTÁVANIA SEROTONÍNU (SSRI)</b>		
Paroxetín 20 mg jedenkrát denne	<u>paroxetín</u> AUC ↔ 1,03 (0,90 - 1,18) C <sub>min</sub> ↓ 0,87 (0,75 - 1,02) C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,95 - 1,20) <u>etravirín</u> AUC ↔ 1,01 (0,93 - 1,10) C <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,98 - 1,17) C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,96 - 1,15)	INTELENCE možno podávať s paroxetínom bez úpravy dávkovania.

<sup>a</sup> Porovnanie na základe kontroly anamnézy.

<sup>b</sup> Štúdiá sa uskutočnili s tenofovir-dizoproxilfumarátom v dávke 300 mg jedenkrát denne

Poznámka: V interakčným štúdiám liek-liek sa použili rôzne liekové formy a/alebo dávky etravirínu, čo viedlo k podobným expozíciám, a preto interakcie relevantné pre jednu liekovú formu sú relevantné aj pre iné.

### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Vo všeobecnosti platí, že na určenie bezpečnosti pre plod treba pri rozhodovaní o použití antiretrovirov na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca, vziať do úvahy údaje o zvieratách ako aj klinické skúsenosti s gravidnými ženami.

U gravidných samíc potkanov sa zistil prestup placentou, ale nie je známe, či etravirín prechádza cez placentárnu bariéru aj u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Na základe údajov o zvieratách je riziko malformácií u ľudí nepravdepodobné. Klinické údaje nevyvolávajú obavy o bezpečnosť, sú však veľmi obmedzené.

### Dojčenie

Etravirín sa vylučuje do ľudského mlieka.

Ako všeobecné pravidlo sa odporúča, aby matky infikované HIV za žiadnych okolností nedojčili svoje deti, aby sa zabránilo prenosu HIV.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku etravirínu na fertilitu u ľudí. Pri potkanoch liečba etravirínom nemala vplyv na párenie, ani na fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

INTELENCE má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neuskutočnili sa žiadne štúdie účinku lieku INTELENCE na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. U pacientov liečených etravirínom sa hlásili nežiaduce reakcie, ako napríklad somnolencia a závrat a majú sa vziať do úvahy pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími (incidencia  $\geq 10\%$ ) nežiaducimi reakciami spomedzi všetkých intenzít hlásených pre etravirín boli vyrážky, hnačka, nauzea a bolesť hlavy. V štúdiách fázy III počet prípadov prerušenia liečby z dôvodu akejkoľvek nežiaducej reakcie predstavoval 7,2 % u pacientov dostávajúcich etravirín. Najčastejšia nežiaduca reakcia, ktorá viedla k prerušeniu liečby, bola vyrážka.

### Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov dostávajúcich etravirín, sú zhrnuté v tabuľke 2. Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie pozorované s etravirínom v klinických skúšaníach a postmarketingovom používaní**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Katégoria frekvencie</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	časté	trombocytopenia, anémia, pokles počtu neutrofilov
	menej časté	pokles počtu bielych krviniek
Poruchy imunitného systému	časté	precitlivosť na liek
	menej časté	syndróm reaktívacie imunitného systému
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	diabetes mellitus, hyperglykémia, hypercholesterolémia, zvýšená hladina lipoproteínu s nízkou hustotou (LDL), hypertriglyceridémia, hyperlipidémia, dyslipidémia, anorexia
Psychické poruchy	časté	úzkosť, nespavosť, poruchy spánku
	menej časté	stav zmätenosti, dezorientácia, nočné mory, nervozita, neprirodzené sny
Poruchy nervového	veľmi časté	bolesti hlavy

systému	časté	periférna neuropatia, parestézia, hypoestézia, amnézia, ospalosť
	menej časté	kŕče, synkopa, tremor, hypersomnia, porucha pozornosti
Poruchy oka	časté	rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	menej časté	vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté	infarkt myokardu
	menej časté	fibrilácia predsiení, angina pectoris
Poruchy ciev	časté	hypertenzia
	zriedkavé	hemoragická cievna mozgová príhoda <sup>a</sup>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	námahové dyspnoe
	menej časté	bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	hnačka, nauzea
	časté	gastroezofageálny reflux, vracanie, bolesti brucha, abdominálna distenzia, flatulencia, gastritída, zápcha, sucho v ústach, stomatitída, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina amylázy v krvi
	menej časté	pankreatitída, hemateméza, napínanie na vracanie
Poruchy pečene a žlčových ciest	časté	zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST)
	menej časté	hepatitída, steatóza pečene, cytolytická hepatitída, hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	vyrážky
	časté	nočné potenie, suchosť kože, prurigo
	menej časté	angioneurotický edém <sup>a</sup> , opuch tváre, hyperhidróza
	zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>a</sup> , multiformný erytém <sup>a</sup>
	veľmi zriedkavé	toxická epidermálna nekrolýza <sup>a</sup> , DRESS <sup>b</sup>
Poruchy obličiek a močových ciest	časté	zlyhanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menej časté	gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	únava
	menej časté	spomalenosť

<sup>a</sup> Tieto nežiaduce reakcie boli pozorované v iných klinických štúdiách ako DUET-1 a DUET-2.

<sup>b</sup> Tieto nežiaduce reakcie boli identifikované počas postmarketingových skúseností s etravirínom.

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### Vyrážka

Vyrážka bola najčastejšie mierna až stredne závažná, zvyčajne makulárna až makulopapulárna alebo erytematózna, vyskytla sa väčšinou v druhom týždni liečby a po 4. týždni bola zriedkavá. Vyrážka zväčša samovoľne ustúpila a vo všeobecnosti odoznievala v priebehu 1 až 2 týždňov pri pokračujúcej liečbe (pozri časť 4.4). V skúšaní DUET bola v skupine s etravirínom incidencia vyrážky vyššia u žien v porovnaní s mužmi (vyrážka  $\geq 2$ . stupňa bola hlásená u 9/60 [15,0 %] žien v porovnaní s 51/539 [9,5 %] mužov; prerušenie kvôli vyrážke bolo hlásené u 3/60 [5,0 %] žien v porovnaní s 10/539 [1,9 %] mužov) (pozri časť 4.4). Nebol rozdiel medzi pohlaviami v závažnosti vyrážok ani v počte prípadov prerušenia liečby z dôvodu vyrážok. Klinické údaje sú obmedzené a zvýšené riziko vzniku kožných reakcií u pacientov s anamnézou kožnej reakcie v súvislosti s NNRTI nemožno vylúčiť (pozri časť 4.4).

### Metabolické parametre

Počas antiretrovirusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi



(pozri časť 4.4).

#### *Syndróm reaktivácie imunitného systému*

U pacientov s infekciou HIV s ťažkou imunodeficienciou v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej liečby (combination antiretroviral therapy, CART) môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

#### *Osteonekróza*

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so zvyčajne potvrdenými rizikovými faktormi, pokročilým ochorením HIV alebo dlhodobou expozíciou voči kombinovanej antiretrovírusovej liečbe. Frekvencia výskytu osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia (vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov)

Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u pediatrických pacientov boli v klinických skúšaní porovnateľné s tými pozorovanými u dospelých. Vyrážka bola častejšie hlásená u dievčat ako u chlapcov (vyrážka  $\geq 2$ . stupňa bola hlásená u 13/64 [20,3 %] dievčat verzus 2/37 [5,4 %] chlapcov; prerušenie liečby kvôli vyrážke bolo hlásené u 4/64 [6,3 %] dievčat verzus 0/37 [0 %] chlapcov) (pozri časť 4.4). Vyrážka bola najčastejšie mierna až stredne závažná, makulárneho/papulárneho typu a vyskytovala sa v druhom týždni liečby. Vyrážka zväčša samovoľne ustúpila a vo všeobecnosti odoznievala v priebehu 1 týždňa pri pokračujúcej liečbe.

V postmarketingovej retrospektívnej kohortovej štúdií zameranej na doloženie dlhodobého bezpečnostného profilu etravirínu u detí a dospievajúcich infikovaných HIV-1, ktorí dostávali etravirín s inými antiretrovirotikami na liečbu infekcie HIV-1 (N = 182), bol Stevensov-Johnsonov syndróm hlásený s vyššou incidenciou (1 %) ako v klinických štúdiách u dospelých (< 0,1 %).

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C*

V zlúčenej analýze klinických skúšaní DUET-1 a DUET-2 sa zaznamenala tendencia vyššieho výskytu hepatálnych nežiaducich účinkov u jedincov súčasne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo C liečených etravirínom v porovnaní s infikovanými jedincami v skupine s placebom. INTELENCE treba podávať týmto pacientom opatrne (pozri aj časti 4.4 a 5.2).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

K dispozícii nie sú žiadne údaje o symptomatickom predávkovaní etravirínom, ale je možné, že najčastejšie nežiaduce reakcie na etravirín, t.j. vyrážka, diarea, nauzea a bolesť hlavy, by boli najčastejšie zaznamenané príznaky. Neexistuje špecifické antidotum pri predávkovaní etravirínom. Liečba predávkovania pozostáva zo všeobecných podporných opatrení, vrátane sledovania vitálnych prejavov a pozorovania klinického stavu pacienta. Vzhľadom na to, že etravirín sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že by pomocou dialýzy bolo možné odstrániť významné množstvo liečiva z krvi.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, ATC kód: J05AG04.

#### Mechanizmus účinku

Etravirín je NNRTI vírusu ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1). Priamo sa viaže na reverznú transkriptázu (RT) a blokuje aktivitu DNA polymerázy závislej od RNA a DNA tým, že spôsobuje disrupciu katalytického miesta enzýmu.

#### Antivírusová aktivita *in vitro*

Etravirín vykazuje aktivitu proti divokému typu HIV-1 v líniiach T-buniek a primárnych bunkách so strednými hodnotami  $EC_{50}$  v rozmedzí 0,9 až 5,5 nM. Etravirín potvrdzuje svoju aktivitu voči skupine M vírusu HIV-1 (podtypy A, B, C, D, E, F a G) a voči skupine O vírusu HIV-1 na primárnych izolátoch s hodnotami  $EC_{50}$  v rozmedzí od 0,3 do 1,7 nM a od 11,5 do 21,7 nM v danom poradí. Aj keď etravirín vykazuje *in vitro* aktivitu proti divokému typu vírusu HIV-2 so strednými hodnotami  $EC_{50}$  v rozmedzí 5,7 až 7,2  $\mu$ M, liečba infekcie HIV-2 etravirínom sa neodporúča v prípade nedostatku klinických údajov. Etravirín si zachováva aktivitu voči vírusovým kmeňom HIV-1 rezistentným na nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy a/alebo inhibítory proteáz. Okrem toho vykazuje etravirín násobnú zmenu (fold change, FC) v  $EC_{50} \leq 3$  proti 60 % zo 6 171 klinických izolátov rezistentných na NNRTI.

#### Rezistencia

Účinnosť etravirínu vo vzťahu k rezistencii NNRTI na začiatku liečby sa analyzovala hlavne s etravirínom podávaným v kombinácii s darunavirom/ritonavírom (DUET-1 a DUET-2). Posilnené inhibítory proteáz, ako darunavir/ritonavir, preukazujú vyššiu bariéru voči rezistencii v porovnaní s inými triedami antiretrovírusových liekov. Hraničná hodnota pre zníženú účinnosť s etravirínom (> 2 mutácie súvisiace s etravirínom na začiatku liečby, pozri časť venovanú klinickým výsledkom) sa vyskytne, keď sa etravirín podáva v kombinácii s posilneným proteázovým inhibítorom. Táto hraničná hodnota sa môže znížiť pri antiretrovírusovej liečbe nezahŕňajúcej kombináciu s posilneným inhibítorom proteáz.

V klinických skúšaniach DUET-1 a DUET-2 v III. fáze sa vyvinuli mutácie najčastejšie u pacientov, ktorí virologicky zlyhali pri liečebnom režime obsahujúcom etravirín: V108I, V179F, V179I, Y181C a Y181I – zvyčajne sa objavili na pozadí iných mnohonásobných mutácií spojených s rezistenciou na NNRTI (resistance-associated mutations, RAMs). Vo všetkých ostatných skúšaniach vykonaných s etravirínom u pacientov s infekciou HIV-1 sa najčastejšie vyskytli tieto mutácie: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C a H221Y.

#### Skrížená rezistencia

Neodporúča sa liečiť efavirenzom a/alebo nevirapínom tých pacientov, ktorí virologicky zlyhali pri liečebnom režime s etravirínom.

#### Klinické účinnosť a bezpečnosť

##### *Dospelí pacienti s predchádzajúcou liečbou*

##### Pivotné štúdie

Dôkaz účinnosti etravirínu vychádza z údajov dvoch klinických skúšaní DUET-1 a DUET-2 v III. fáze zhromaždených v priebehu 48 týždňov. Tieto skúšania boli identické svojím usporiadaním a podobná účinnosť etravirínu sa pozorovala v každej z nich. Nižšie uvedené výsledky sú zlučené údaje z týchto dvoch štúdií.

### Charakteristika klinického skúšania

- Usporiadanie: randomizovaná (1:1), dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná.
- Liečba: Etravirín vs. placebo, ako doplnok k základnému režimu (background regimen, BR) vrátane darunaviru/ritonaviru (DRV/r/v), N(t)RTI podľa výberu skúšajúceho a voliteľný enfuvirtid (ENF).
- Hlavné kritériá pre zaradenie do štúdie:
  - HIV-1 plazmatická vírusová záťaž > 5 000 HIV-1 RNA kópií/ml pri skríningu
  - 1 alebo viac mutácií spojených s rezistenciou na NNRTI (RAMs) pri skríningu alebo z predchádzajúcej analýzy genotypu (t. j. „archived resistance“)
  - 3 alebo viac primárnych mutácií PI pri skríningu
  - na stabilnom antiretrovírusovom režime najmenej 8 týždňov.
- Stratifikácia: Randomizácia bola stratifikovaná plánovaným použitím ENF v BR, predchádzajúcim použitím darunaviru a skríningovou vírusovou záťažou.
- Virologická odpoveď bola definovaná ako dosiahnutie potvrdenej nedetegovateľnej vírusovej záťaže (< 50 HIV-1 RNA kópií/ml).

### Súhrn výsledkov účinnosti

**Tabuľka 3: Zlúčené údaje z klinických skúšaní DUET-1 a DUET-2 po 48 týždňoch**

	<b>Etravirín + BR N = 599</b>	<b>Placebo + BR N = 604</b>	<b>Rozdiel medzi liečbami (95 % CI)</b>
<i>Východiskové charakteristiky</i>			
Priemerná plazma HIV-1 RNA	4,8 log <sub>10</sub> kópií/ml	4,8 log <sub>10</sub> kópií/ml	
Medián počtu buniek CD4	99 x 10 <sup>6</sup> buniek/l	109 x 10 <sup>6</sup> buniek/l	
<i>Výsledky</i>			
Potvrdená nedetegovateľná vírusová záťaž (< 50 HIV-1 RNA kópií/ml) <sup>a</sup> n (%)			
Spolu	363 (60,6 %)	240 (39,7 %)	20,9 % (15,3 %; 26,4 %) <sup>d</sup>
<i>de novo</i> ENF	109 (71,2 %)	93 (58,5 %)	12,8 % (2,3 %; 23,2 %) <sup>f</sup>
Nie <i>de novo</i> ENF	254 (57,0 %)	147 (33,0 %)	23,9 % (17,6 %; 30,3 %) <sup>f</sup>
< 400 HIV-1 RNA kópií/ml <sup>a</sup> n (%)	428 (71,5 %)	286 (47,4 %)	24,1 % (18,7 %; 29,5 %) <sup>d</sup>
HIV-1 RNA log <sub>10</sub> priemerná zmena oproti východiskovej hodnote (log <sub>10</sub> kópií/ml) <sup>b</sup>	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) <sup>c</sup>
priemerná zmena počtu buniek CD4 oproti východiskovej hodnote (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) <sup>c</sup>
Akékoľvek ochorenie definujúce AIDS a/alebo smrť n (%)	35 (5,8 %)	59 (9,8 %)	-3,9 % (-6,9 %; -0,9 %) <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Imputácie podľa algoritmu TLOVR (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response, čas do straty virologickej odpovede).

<sup>b</sup> Pacienti, ktorí neukončili liečbu, sa počítajú ako zlyhanie (non-completer = failure, imputácia NC = F).

<sup>c</sup> Rozdiel medzi liečbami je vypočítaný z priemerov najmenších štvorcov na základe modelu ANCOVA, vrátane stratifikačných faktorov. P-hodnota < 0,0001 pre priemerný pokles HIV-1 RNA; P-hodnota = 0,0006 pre priemernú zmenu počtu buniek CD4.

<sup>d</sup> Interval spoľahlivosti blízky pozorovanému rozdielu frekvencií odpovedí; P-hodnota < 0,0001 založená na modeli logistickej regresie, vrátane stratifikačných faktorov.

<sup>e</sup> Interval spoľahlivosti blízky pozorovanému rozdielu frekvencií odpovedí; P-hodnota = 0,0408.

<sup>f</sup> Interval spoľahlivosti blízky pozorovanému rozdielu frekvencií odpovedí; P-hodnota založená na kontrole testom CMH pre stratifikačné faktory = 0,0199 pre *de novo*, a < 0,0001 pre nie *de novo*.

Keďže dochádzalo k významnému interakčnému účinku medzi liečbou a ENF, primárna analýza sa vykonala pre 2 strata (vrstvy) ENF (pacienti opakovane dostávajúci alebo nedostávajúci ENF verzus pacienti dostávajúci ENF *de novo*). Zlúčené údaje z klinických štúdií DUET-1 a DUET-2 po 48 týždňoch preukázali superioritu skupiny s etravirínom nad skupinou s placebom nezávisle od toho, či sa ENF používal *de novo* ( $p = 0,0199$ ) alebo nie ( $p < 0,0001$ ). Výsledky tejto analýzy (údaje po 48 týždňoch) podľa vrstiev ENF sú uvedené v tabuľke 3.

Výrazne menej pacientov v skupine s etravirínom dosiahlo klinický endpoint (ochorenie definované ochorením AIDS a/alebo úmrtie) v porovnaní so skupinou s placebom ( $p = 0,0408$ ).

Analýza virologickej odpovede podskupiny (definovaná ako vírusová záťaž  $< 50$  HIV-1 RNA kópií/ml) v 48. týždni podľa východiskovej vírusovej záťaže a východiskového počtu buniek CD4 (spoločné údaje zo skúšania DUET) je zdokumentovaná v tabuľke 4.

**Tabuľka 4: Zlúčené údaje z klinických skúšaní DUET-1 a DUET-2**

Podskupiny	Pomer jedincov s HIV-1 RNA $< 50$ kópií/ml v 48. týždni	
	Etravirín + BR N = 599	Placebo + BR N = 604
Východisková hodnota hladiny HIV-1 RNA		
$< 30\ 000$ kópií/ml	75,8 %	55,7 %
$\geq 30\ 000$ a $< 100\ 000$ kópií/ml	61,2 %	38,5 %
$\geq 100\ 000$ kópií/ml	49,1 %	28,1 %
Východiskový počet buniek CD4 ( $\times 10^6/l$ )		
$< 50$	45,1 %	21,5 %
$\geq 50$ a $< 200$	65,4 %	47,6 %
$\geq 200$ a $< 350$	73,9 %	52,0 %
$\geq 350$	72,4 %	50,8 %

Poznámka: Imputácie podľa algoritmu TLOVR (TLOVR = čas do straty virologickej odpovede).

#### Východiskový genotyp alebo fenotyp a virologický výsledok analýz

V klinických skúšaní DUET-1 a DUET-2 bola prítomnosť na začiatku liečby troch alebo viacerých z nasledujúcich mutácií: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A a G190S (etravirín RAM) spojená so znížením virologickej odpovede na etravirín (pozri tabuľku 5). Tieto jednotlivé mutácie sa vyskytli v prítomnosti iných NNRTI RAM (mutácií spojených s rezistenciou na NNRTI). V179F sa nevyskytol bez prítomnosti Y181C ani raz.

Záverov týkajúce sa relevantnosti jednotlivých mutácií alebo mutačných vzorov podliehajú zmenám vďaka dopĺňaným údajom, a preto sa odporúča zakaždým vziať do úvahy súčasné interpretačné systémy pri analýze výsledkov testov na rezistenciu.

**Tabuľka 5: Pomer jedincov s hladinou  $< 50$  HIV-1 RNA kópií/ml v 48. týždni k východiskovému počtu etravirín RAM pri vyradenej populácii s nevírusovým zlyhaním v zlúčených údajoch skúšaní DUET-1 a DUET-2**

Počet východiskových etravirín RAM*	Skupiny s etravirínom N = 549	
	opakovane používaný/nepoužívaný ENF	<i>de novo</i> ENF
Celý rozsah	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)
$\geq 3$	38,3 % (23/60)	53,3 % (8/15)
	Skupiny s placebom N = 569	

Celý rozsah	37,1 % (147/396)	64,1 % (93/145)
-------------	------------------	-----------------

\* Etravirín RAM = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S

Poznámka: Všetci pacienti v klinických skúšaních DUET dostávali základný režim pozostávajúci z darunaviru/rtv, NRTI podľa výberu skúšajúceho a voliteľný enfuvirtid.

Prítomnosť samotnej mutácie K103N, ktorá bola najčastejšia mutácia NNRTI v skúšaních DUET-1 a DUET-2 na začiatku liečby, nebola identifikovaná ako mutácia spojená s rezistenciou na etravirín. Okrem toho, prítomnosť tejto samotnej mutácie neovplyvnila odpoveď v skupine s etravirínom. Ďalšie údaje sú potrebné na vyvodenie vplyvu K103N, v prípade, ak táto mutácia súvisí s ďalšími NNRTI mutáciami.

Údaje zo skúšaní DUET naznačujú, že východisková násobná zmena (fold change, FC) pri  $EC_{50}$  voči etravirínu bola predikčným faktorom virologického výsledku, s postupne slabnúcou odpoveďou pozorovanou nad hodnotou FC 3 a FC 13.

Podskupiny FC tvoria vybrané populácie pacientov v skúšaních DUET-1 a DUET-2 a nie sú chápané ako reprezentatívne konečné hraničné hodnoty klinickej citlivosti na etravirín.

#### *Prieskum a priame porovnanie liečby inhibítorom proteáz u pacientov predtým neliečených inhibítorom proteázy (skúšanie TMC125-C227)*

TMC125-C227 bolo prieskumné, randomizované, aktívne kontrolované, otvorené klinické skúšanie, v ktorom sa skúmala účinnosť a bezpečnosť etravirínu v liečebnom režime, ktorý nie je schválený v súčasnej indikácii. V štúdií TMC125-C227 sa etravirín (N = 59) podával spolu s 2 NRTI podľa výberu skúšajúceho (t. j. bez ritonavírom posilneného PI) a porovnával sa s kombináciou PI a 2 NRTI podľa výberu skúšajúceho (N = 57). Populáciu pacientov v tomto skúšaní tvorili osoby predtým neliečené PI a osoby so skúsenosťami s liečbou NNRTI s dôkazom rezistencie voči NNRTI.

V 12. týždni bola virologická odpoveď väčšia v kontrolnej skupine PI ( $-2,2 \log_{10}$  kópií/ml oproti východiskovej hodnote; n = 53) v porovnaní so skupinou s etravirínom ( $-1,4 \log_{10}$  kópií/ml oproti východiskovej hodnote; n = 40). Tento rozdiel medzi skupinami dvoch druhov liečby bol štatisticky významný.

Vychádzajúc z výsledkov týchto klinických skúšaní sa etravirín neodporúča podávať v kombinácii s N(t)RTI iba tým pacientom, ktorí virologicky zlyhali pri liečebnom režime s NNRTI a režime zahŕňajúcom N(t)RTI.

#### Pediatrická populácia

*Pediatrickí pacienti (vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov) s predchádzajúcou liečbou* PIANO je štúdia II. fázy s jedným ramenom, hodnotiaca farmakokinetiku, bezpečnosť, tolerovateľnosť a účinnosť etravirínu u 101 pediatrických pacientov s infekciou HIV-1, vo veku od 6 do menej ako 18 rokov, s hmotnosťou najmenej 16 kg a s predchádzajúcou antiretrovírusovou liečbou. Do štúdie boli zaradení pacienti na stabilnom, ale virologicky zlyhávajúcom antiretrovírusovom liečebnom režime, s potvrdenou plazmatickou vírusovou záťažou  $\geq 500$  kópií/ml HIV-1 RNA. Pri skríningu sa vyžadovala citlivosť vírusu na etravirín.

Medián východiskovej plazmatickej HIV-1 RNA bol  $3,9 \log_{10}$  kópií/ml a medián východiskového počtu buniek CD4 bol  $385 \times 10^6$  buniek/l.

**Tabuľka 6: Virologické odpovede (ITT - TLOVR), zmena oproti východiskovej vírusovej záťaži  $\log_{10}$  (NC = F) a zmena oproti východiskovému percentuálnemu podielu a počtu buniek CD4 (NC = F) v 24. týždni v TMC125-C213 a v zlúčených skúšaních DUET**

Štúdia Vek pri skríningu Liečaná skupina	TMC125-C213 6 až < 12 rokov ETR N=41	TMC125-C213 12 až < 18 rokov ETR N=60	TMC125-C213 6 až < 18 rokov ETR N=101	Zlúčené štúdie DUET ≥ 18 rokov ETR N=599
Virologické parametre				
Vírusová záťaž < 50 kópií/ml v 24. týždni, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Vírusová záťaž < 400 kópií/ml v 24. týždni, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
≥ 1 log <sub>10</sub> pokles oproti východiskovej hodnote v 24. týždni, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Zmena oproti východiskovej hodnote log <sub>10</sub> vírusovej záťaže (kópie/ml) v 24. týždni, priemer (SE) a medián (rozsah)	-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)
Imunologické parametre				
Zmena oproti východiskovému počtu buniek CD4 (x 10 <sup>6</sup> buniek/l), priemer (SE) a medián (rozsah)	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)
Zmena oproti východiskovému podielu CD4, medián (rozsah)	4 % (-9; 20)	3 % (-4; 14)	4 % (-9; 20)	3 % (-7; 23)

N = počet pacientov s údajmi; n = počet pozorovaní.

V 48. týždni, 53,5 % zo všetkých pediatrických pacientov malo potvrdenú nedetekovateľnú vírusovú záťaž < 50 HIV-1 RNA kópií/ml podľa algoritmu TLOVR. Podiel pediatrických pacientov s < 400 HIV-1 RNA kópií/ml bol 63,4 %. Priemerná zmena v plazmatickej HIV-1 RNA od východiskovej hodnoty do 48. týždňa bola -1,53 log<sub>10</sub> kópií/ml a priemerný nárast počtu buniek CD4 oproti východiskovej hodnote bol 156 x 10<sup>6</sup> buniek/l.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre INTELENCE v jednej alebo vo viacerých vekových podskupinách pediatrickej populácie pri infekcii vírusom ľudskej imunodeficiencie, v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom (Paediatric Investigation Plan, PIP) pre schválenú indikáciu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

### Gravidita a obdobie po pôrode

Etravirín (200 mg dvakrát denne) hodnotený v kombinácii s ďalšími antiretrovirotikami v štúdiu s 15 gravidnými ženami počas druhého a tretieho trimestra gravidity a v období po pôrode preukázal, že expozícia celkovému etravirínu bola všeobecne vyššia počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode a expozícia neviazanému etravirínu bola zvýšená v menšej miere (pozri časť 5.2). V tomto skúšaní sa u matiek ani u novorodencov nevyskytli žiadne nové klinicky významné zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti etravirínu sa hodnotili u dospelých zdravých jedincov a u dospelých a pediatrických pacientov s infekciou HIV-1 so skúsenosťami s liečbou. Expozícia voči etravirínu bola nižšia (35 – 50 %) u pacientov s infekciou HIV-1 než u zdravých jedincov.

**Tabuľka 7: Odhady populačnej farmakokinetiky etravirínu 200 mg dvakrát denne u dospelých pacientov s infekciou HIV-1 (integrované údaje zo skúšaní III. fázy v 48. týždni)\***

Parameter	Etravirín 200 mg dvakrát denne N = 575
AUC <sub>12h</sub> (ng•h/ml)	
Geometrický priemer ± štandardná odchýlka	4 522 ± 4 710
Medián (rozpätie)	4 380 (458 – 59 084)
C <sub>0h</sub> (ng/ml)	
Geometrický priemer ± štandardná odchýlka	297 ± 391
Medián (rozpätie)	298 (2 – 4 852)

\* Všetci pacienti s infekciou HIV-1 zaradení do klinických skúšaní III. fázy dostali darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne ako súčasť svojho základného režimu. Z dôvodu súbežného podávania etravirínu s darunavirom/ritonavírom odhady farmakokinetického parametra uvedené v tabuľke zahŕňajú zníženie farmakokinetických parametrov etravirínu.

Poznámka: Medián viazania proteínov prispôbený EC50 pre bunky MT4 infikované HIV-1/IIIB in vitro = 4 ng/ml.

### Absorpcia

Intravenózna lieková forma etravirínu nie je k dispozícii, to znamená, že jeho absolútna biologická dostupnosť nie je známa. Po perorálnom podaní s jedlom sa maximálna plazmatická koncentrácia etravirínu zvyčajne dosahuje do 4 hodín.

U zdravých jedincov absorpciu etravirínu neovplyvňuje súbežné podávanie perorálneho ranitidínu ani omeprazolu, liečiv, o ktorých je známe, že zvyšujú žalúdočné pH.

#### *Vplyv potravy na absorpciu*

Systémová expozícia (AUC) etravirínu sa znížila asi o 50 %, keď sa etravirín podával nalačno v porovnaní s jeho užívaním po jedle. Z tohto dôvodu treba INTELENCE užívať po jedle.

### Distribúcia

Etravirín sa približne v 99,9 % viaže na bielkoviny plazmy, predovšetkým na albumín (99,6 %) a  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín (97,66 % – 99,02 %) v podmienkach *in vitro*. Distribúcia etravirínu do iných kompartmentov než plazmy (napr. do mozgovomiechového moku, sekrétov genitálneho traktu) sa u ľudí nehodnotila.

### Biotransformácia

*In vitro* experimenty využívajúce mikrozómy pečene človeka (human liver microsomes, HLM) naznačujú, že etravirín podlieha najmä oxidatívne metabolizmu prostredníctvom systému CYP450 (CYP3A) pečeneového cytochrómu a v menšej miere prostredníctvom CYP2C, po čom nasleduje glukuronidácia.

### Eliminácia

Po podaní dávky etravirínu označenej rádioaktívnym <sup>14</sup>C sa 93,7 % podanej dávky <sup>14</sup>C-etravirínu zachytilo v stolici a 1,2 % <sup>14</sup>C-etravirínu v moči. Nezmenený etravirín predstavoval 81,2 % až 86,4 % z podanej dávky v stolici. Nezmenený etravirín v stolici je pravdepodobne neabsorbované liečivo. Nezmenený etravirín sa nezistil v moči. Terminálny polčas eliminácie etravirínu bol približne 30 – 40 hodín.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Pediatričná populácia (vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov)*

Farmakokinetika etravirínu u 101 pediatričných pacientov s infekciou HIV-1 vo veku od 6 do menej ako 18 rokov, s hmotnosťou najmenej 16 kg a s predchádzajúcou antiretrovírusovou liečbou potvrdila, že podávanie dávok odvodených od hmotnosti malo za následok expozíciu etravirínu porovnateľnú s expozíciou u dospelých dostávajúcich etravirín 200 mg dvakrát denne (pozri časti 4.2 a 5.2), keď sa

podávala dávka zodpovedajúca 5,2 mg/kg dvakrát denne. Odhady populačnej farmakokinetiky pre  $AUC_{12h}$  a  $C_{0h}$  etravirínu sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

**Tabuľka 8: Odhady populačnej farmakokinetiky pre etravirín (kombinácia všetkých dávok) u pediatrických pacientov s infekciou HIV-1 od 6 do menej ako 18 rokov s predchádzajúcou liečbou (analýza 48. týždňa štúdie PIANO)**

Parameter	Etravirín N = 101
$AUC_{12h}$ (ng•h/ml)	
Geometrický priemer ± štandardná odchýlka	3 729 ± 4 305
Medián (rozpätie)	4 560 (62 – 28 865)
$C_{0h}$ (ng/ml)	
Geometrický priemer ± štandardná odchýlka	205 ± 342
Medián (rozpätie)	287 (2 – 2 276)

#### *Pediatrická populácia (mladší ako 6 rokov)*

Farmakokinetika etravirínu u pediatrických pacientov mladších ako 6 rokov sa práve skúma. Zatiaľ nie je dostatok údajov na to, aby bolo možné odporučiť dávkovanie u pediatrických pacientov mladších ako 6 rokov alebo s hmotnosťou menej ako 16 kg (pozri časť 4.2).

#### *Starší pacienti*

Pri analýze populačnej farmakokinetiky u pacientov s infekciou HIV sa zistilo, že farmakokinetika etravirínu sa výrazne neodlišuje v hodnotenom vekovom rozpätí (18 až 77 rokov), pričom 6 osôb bolo vo veku 65 rokov alebo starších (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Pohlavie*

Nepozoroval sa žiaden významný rozdiel vo farmakokinetike medzi mužmi a ženami. Do štúdií bol zaradený malý počet žien.

#### *Rasa*

Analýza populačnej farmakokinetiky etravirínu u pacientov s infekciou HIV poukazuje na to, že nie je zjavný rozdiel v expozícii etravirínu medzi belochmi, hispánskym obyvateľstvom a černocho. Pri iných rasách sa farmakokinetika dostatočne nehodnotila.

#### *Porucha funkcie pečene*

Etravirín sa primárne metabolizuje a eliminuje pečeňou. V štúdií porovnávajúcej 8 pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) voči 8 „rovnocenným“ kontrolným pacientom a 8 pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) voči 8 kontrolným pacientom sa farmakokinetická dispozícia etravirínu po jeho opakovanom podávaní nezmenila u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Na druhej strane však neboli stanovené neviazané koncentrácie. Je možné predpokladať zvýšenú neviazanú expozíciu. Úprava dávkovania sa nenavrhuje, avšak odporúča sa opatrnosť u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. INTELENCE sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha), a preto sa jeho použitie u týchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Súčasná infekcia vírusom hepatitídy B alebo hepatitídy C*

Pri analýze populačnej farmakokinetiky sa v skúšaních DUET-1 a DUET-2 zistil znížený klirens (čo potenciálne vedie k zvýšenej expozícii a zmene bezpečnostného profilu) etravirínu u pacientov s infekciou HIV-1 a súčasne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C. Vzhľadom na to, že sú k dispozícii iba obmedzené údaje o pacientoch súčasne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo C, je potrebné venovať zvýšenú pozornosť liečbe, ak sa INTELENCE podáva týmto pacientom (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetika etravirínu sa neskúmala u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou. Výsledky štúdie látkovej bilancie (zachovania hmotnosti) s rádioaktívne značeným  $^{14}C$ -etravirínom ukázali, že < 1,2 %



podanej dávky etravirínu sa vylúči močom. V moči sa nezistilo liečivo v nezmenenej forme, takže sa predpokladá, že vplyv poruchy funkcie obličiek na vylučovanie etravirínu je minimálny. Keďže etravirín sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny plazmy, nie je pravdepodobné, že by sa pomocou hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy mohlo odstrániť významnejšie množstvo liečiva z krvi (pozri časť 4.2).

#### Gravidita a obdobie po pôrode

Štúdia TMC114HIV3015 hodnotila etravirín 200 mg dvakrát denne v kombinácii s ďalšími antivirotikami u 15 gravidných žien počas druhého a tretieho trimestra gravidity a v období po pôrode. Celková expozícia etravirínu po užití etravirínu 200 mg dvakrát denne v rámci antivirotického režimu bola všeobecne vyššia počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode (pozri tabuľku 9). Rozdiely boli menej zrejme v prípade expozície neviazanému etravirínu.

U žien dostávajúcich etravirín 200 mg dvakrát denne boli pozorované vyššie priemerné hodnoty  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  a  $C_{min}$  počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode. Počas 2. a 3. trimestra gravidity boli priemerné hodnoty týchto parametrov porovnateľné.

**Tabuľka 9: Farmakokinetické výsledky celkového etravirínu po podaní etravirínu 200 mg dvakrát denne v rámci antivirotického režimu, počas 2. trimestra gravidity, 3. trimestra gravidity a v období po pôrode.**

Farmakokinetika etravirínu Priemer ± SD (stredná hodnota)	Etravirín 200 mg dvakrát denne po pôrode N = 10	Etravirín 200 mg dvakrát denne 2. trimester N = 13	Etravirín 200 mg dvakrát denne 3. trimester N = 10 <sup>a</sup>
$C_{min}$ , 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)

<sup>a</sup> n = 9 pre  $AUC_{12h}$

Každá pacientka slúžila sama sebe ako kontrola a pri intraindividuálnom porovnaní boli hodnoty celkovej  $C_{min}$ ,  $C_{max}$  a  $AUC_{12h}$  etravirínu 1,2-; 1,4- a 1,4-násobne vyššie v tomto poradí počas 2. trimestra gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode a 1,1-; 1,4- a 1,2-násobne vyššie v tomto poradí počas 3. trimestra gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie na zvieratách sa s etravirínom uskutočnili na myšiach, potkanoch, králikoch a psoch. Identifikovanými kľúčovými cieľovými orgánmi pri myšiach boli pečeň a koagulačný systém. Hemoragická kardiomyopatia sa pozorovala len pri samcoch myší a považovala sa za sekundárnu k závažnej koagulopatii sprostredkovanej dráhou vitamínu K. Pri potkanoch identifikovanými kľúčovými cieľovými orgánmi boli pečeň, štítna žľaza a koagulačný systém. Expozícia u myší sa rovnala expozícii u ľudí, kým u potkanov bola pod hranicou klinickej expozície pri odporúčanom dávkovaní. Pri psoch sa pozorovali zmeny v pečeni a žlčníku pri expozíciách približne 8-násobne vyšších než je expozícia u ľudí pozorovaná pri odporúčanom dávkovaní (200 mg dvakrát denne).

V štúdiu vykonanej na potkanoch sa nezistili nijaké účinky na párenie alebo fertilitu pri hladinách expozície rovnajúcim sa hladinám u ľudí pri odporúčanom klinickom dávkovaní. Nezistila sa teratogenita etravirínu u potkanov a králikov pri expozíciách rovnajúcim sa expozíciám pozorovaným u ľudí pri odporúčanom klinickom dávkovaní. Etravirín nemal vplyv na vývoj zvieracích mláďat počas obdobia laktácie alebo po odstavení mláďat pri takých expozíciách liečiva u matky, ktoré sa rovnali expozíciám pozorovaným u ľudí pri odporúčanom klinickom dávkovaní.

Etravirín nebol karcinogénny u potkanov a samcov myší. U samíc myší sa pozoroval zvýšený výskyt hepatocelulárnych adenómov a karcinómov. Pozorované hepatocelulárne nálezy u samíc myší sa všeobecne považujú za charakteristické pre hlodavce, súvisiace s indukciou pečeneového enzýmu, a majú obmedzený význam pre ľudí. Pri najvyšších skúšaných dávkach boli systémové expozície (na základe AUC) etravirínu 0,6-násobkom (myši) a 0,2- až 0,7-násobkom (potkany) v porovnaní

s expozíciami pozorovanými u ľudí pri odporúčaných terapeutických dávkach (200 mg dvakrát denne).

Štúdie *in vitro* a *in vivo* s etravirínom nepriniesli žiaden dôkaz o jeho mutagénnom potenciáli.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### INTELENCE 25 mg tablety

hypromelóza  
mikrokryštalická celulóza  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
sodná soľ kroskarmelózy  
magnéziumstearát  
monohydrát laktózy

#### INTELENCE 100 mg tablety

hypromelóza  
mikrokryštalická celulóza  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
sodná soľ kroskarmelózy  
magnéziumstearát  
monohydrát laktózy

#### INTELENCE 200 mg tablety

hypromelóza  
silicifikovaná mikrokryštalická celulóza  
mikrokryštalická celulóza  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
sodná soľ kroskarmelózy  
magnéziumstearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### INTELENCE 25 mg tablety

2 roky.  
8 týždňov po otvorení fľaše.

#### INTELENCE 100 mg tablety

2 roky.

#### INTELENCE 200 mg tablety

2 roky.  
6 týždňov po otvorení fľaše.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajújte v pôvodnej fľaši a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Neodstraňujte vrecká na pohlcovanie vlhkosti.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

### INTELENCE 25 mg tablety

Fľaša je plastová, z polyetylénu vysokej hustoty (HDPE) s obsahom 120 tabliet a 2 vreciek na pohlcovanie vlhkosti, vybavená bezpečnostným uzáverom z polypropylénu (PP) proti otvoreniu deťmi.

Jedna škatuľa obsahuje jednu fľašu.

### INTELENCE 100 mg tablety

Fľaša je plastová, z polyetylénu vysokej hustoty (HDPE) s obsahom 120 tabliet a 3 vreciek na pohlcovanie vlhkosti, vybavená bezpečnostným uzáverom z polypropylénu (PP) proti otvoreniu deťmi.

Jedna škatuľa obsahuje jednu fľašu.

### INTELENCE 200 mg tablety

Fľaša je plastová, z polyetylénu vysokej hustoty (HDPE) s obsahom 60 tabliet a 3 vreciek na pohlcovanie vlhkosti, vybavená bezpečnostným uzáverom z polypropylénu (PP) proti otvoreniu deťmi.

Jedna škatuľa obsahuje jednu fľašu.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pacienti, ktorí nie sú schopní prehltnúť tabletu(y) vcelku, môžu rozpustiť tabletu(y) v pohári vody. Pacienta treba poučiť, aby urobil nasledovné:

- vložil tabletu(y) do 5 ml (1 čajová lyžička) vody alebo do dostatočného množstva tekutiny, ktorá zakryje liek,
- dôkladne miešal, kým voda nevyzerá ako mlieko,
- ak sa vyžaduje, aby pridal viac vody prípadne pomarančového džúsu alebo mlieka (pacienti nemajú vkladať tablety do pomarančového džúsu alebo mlieka bez toho, aby najskôr pridal vodu),
- ihneď vypil,
- pohár vypláchol niekoľkokrát vodou, pomarančovým džúsom alebo mliekom a zakaždým všetku vodu z pohára vypil, aby mal istotu, že užil celú dávku lieku.

Nemajú sa používať teplé (> 40°C) alebo sýtené nápoje.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

25 mg: EU/1/08/468/003

100 mg: EU/1/08/468/001

200 mg: EU/1/08/468/002

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28. august 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. august 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika)

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

INTELENCE 25 mg tablety  
etravirín

**2. LIEČIVO**

Jedna tableta obsahuje 25 mg etravirínu.

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

Obsahuje monohydrát laktózy.

Ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

120 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Nepoužívajte po 8 týždňoch od prvého otvorenia fľaše.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnej fľaši a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.  
Neodstraňujte vrecká na pohlcovanie vlhkosti.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/08/468/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

intenance 25 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**NÁLEPKA NA FĽAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

INTELENCE 25 mg tablety  
etravirín

**2. LIEČIVO**

Jedna tableta obsahuje 25 mg etravirínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje monohdrát laktózy.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

120 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnej fľaši a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/08/468/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

INTELENCE 100 mg tablety  
etravirín

**2. LIEČIVO**

Jedna tableta obsahuje 100 mg etravirínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje monohydrát laktózy.

Ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

120 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnej fľaši a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.  
Neodstraňujte vrecká na pohlcovanie vlhkosti.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/08/468/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

intenance 100 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**NÁLEPKA NA FĽAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

INTELENCE 100 mg tablety  
etravirín

**2. LIEČIVO**

Jedna tableta obsahuje 100 mg etravirínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje monohdrát laktózy.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

120 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnej fľaši a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/08/468/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

INTELENCE 200 mg tablety  
etravirín

**2. LIEČIVO**

Jedna tableta obsahuje 200 mg etravirínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Nepoužívajte po 6 týždňoch od prvého otvorenia fľaše.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnej fľaši a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.  
Neodstraňujte vrecká na pohlcovanie vlhkosti.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/08/468/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

intenance 200 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**NÁLEPKA NA FLEAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

INTELENCE 200 mg tablety  
etravirín

**2. LIEČIVO**

Jedna tableta obsahuje 200 mg etravirínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnej fľaši a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/08/468/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### INTELENCE 25 mg tablety etravirín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je INTELENCE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete INTELENCE
3. Ako užívať INTELENCE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať INTELENCE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je INTELENCE a na čo sa používa**

INTELENCE obsahuje liečivo etravirín. INTELENCE patrí do skupiny liekov proti HIV, ktoré sa volajú inhibítory nenukleozidovej reverznej transkriptázy (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI).

INTELENCE je liek na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (Human Immunodeficiency Virus, HIV). INTELENCE pôsobí tak, že znižuje množstvo vírusu HIV vo vašom tele. Tým sa posilní imunitný systém a zmenší sa riziko rozvoja ochorení spojených s infekciou HIV.

INTELENCE sa používa v kombinácii s inými liekmi proti HIV na liečbu dospelých pacientov a detí vo veku 6 rokov a starších, ktorí sú infikovaní vírusom HIV a ktorí predtým dostávali iné lieky proti HIV.

Lekár vám poradí, aká kombinácia liekov je pre vás najlepšia.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete INTELENCE**

##### **Neužívajte INTELENCE**

- ak ste alergický na etravirín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak užívate elbasvir/grazoprevir (liek na liečbu infekcie hepatitídy C).

##### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať INTELENCE, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

INTELENCE nie je liek na vyliečenie infekcie HIV. Je to súčasť liečby, ktorá znižuje množstvo vírusu v krvi. Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovirosová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojim lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

## Starší ľudia

INTELENCE sa doteraz používal len u malého počtu pacientov vo veku 65 rokov alebo starších. Ak patríte do tejto vekovej skupiny, poraďte sa o používaní tohto lieku so svojim lekárom.

## Telesná hmotnosť a zvýšená hladina lipidov a glukózy v krvi

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

## Ťažkosti s kosťami

U niektorých pacientov, ktorí dostávajú kombinovanú antiretrovírusovú liečbu, sa môže rozvinúť ochorenie kostí, ktoré sa volá osteonekróza (odumieranie kostného tkaniva spôsobené tým, že kosti nedostávajú prísun krvi). Dĺžka trvania kombinovanej antiretrovírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, ťažká imunosupresia, vyšší index telesnej hmotnosti sú okrem iných niektoré z mnohých rizikových faktorov podporujúcich vznik tejto choroby. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesti (najmä bedrového kĺbu, kolena a pleca) a ťažkosti pri pohybe. Ak zbadáte niektorý z týchto príznakov informujte svojho lekára.

## Oboznámte svojho lekára so svojou situáciou

Presvedčte sa, či ste si prečítali nasledujúce body a oznámte svojmu lekárovi, ak sa vás niektorý z nich týka.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa vám objavili na tele **vyrážky**. Vyrážky sa zvyčajne vyskytnú v krátkom čase po začiatku liečby HIV liekom INTELENCE a často pominú v priebehu 1 až 2 týždňov, aj pri pokračujúcej liečbe. Zriedkavo sa u vás počas liečby s liekom INTELENCE môže vyskytnúť závažná kožná vyrážka s pľuzgiermi alebo odlupovanie kože, najmä okolo úst alebo očí, alebo reakcie z precitlivenosti (alergická reakcia vrátane vyrážky a horúčky, ale tiež opuchu tváre, jazyka alebo hrdla, ťažkostí s dýchaním alebo prehĺtaním), ktoré môžu byť potenciálne život ohrozujúce. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, okamžite vyhľadajte lekára. Lekár vás poučí, ako si máte poradiť s vašimi príznakmi a či treba liek INTELENCE vysadiť. Ak ste ukončili liečbu kvôli reakcii z precitlivenosti, liečbu liekom INTELENCE nesmiete znovu začať.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ak ste mali **ťažkosti s pečeňou**, vrátane hepatitídy B a/alebo C. Lekár posúdi, nakoľko je vaše ochorenie pečene závažné skôr, ako sa rozhodne, či môžete užívať INTELENCE.
- Ihneď povedzte lekárovi, ak zbadáte akékoľvek **príznaky infekcie**. U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a u ktorých sa vyskytla oportúnna infekcia v minulosti (infekcia, ktorá sa objavuje pri poškodení imunitného systému) sa môžu vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predošlých infekcií, a to krátko po začatí liečby proti HIV. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú dôsledkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, čo umožňuje organizmu bojovať proti infekciám, ktoré môžu byť prítomné bez zjavných príznakov.
- Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

## **Deti a dospelávajúci**

Tento liek nedávajte deťom mladším ako 6 rokov a s hmotnosťou nižšou ako 16 kg, pretože možné prínosy a riziká neboli doteraz stanovené.

## **Iné lieky a INTELENCE**

INTELENCE sa môže vzájomne ovplyvňovať s inými liekmi. Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Vo väčšine prípadov je možné INTELENCE kombinovať s inými liekmi proti HIV patriacimi do inej triedy.

Napriek tomu niektoré kombinácie sa neodporúčajú. V iných prípadoch môže byť potrebné dôkladnejšie monitorovanie pacienta a/alebo zmena dávkovania lieku, preto vždy oznámte svojmu lekárovi, ktoré iné lieky proti HIV užívate. Okrem toho je dôležité pozorne čítať písomné informácie pre používateľa, ktoré sú priložené k týmto liekom. Dôsledne dodržiavajte pokyny lekára o tom, ktoré lieky je možné kombinovať.

#### **Neodporúča sa kombinovať INTELENCE so žiadnym z týchto liekov:**

- tipranavir/ritonavir, efavirenz, nevirapín, rilpivirín, indinavir, nelfinavir, atazanavir/kobicistat, darunavir/kobicistat (liek proti HIV)
- karbamazepín, fenobarbital, fenytoín (lieky na predchádzanie kŕčom)
- rifampicín, pretože je kontraindikovaný s posilnenými inhibítormi proteáz a rifapentín (lieky na liečbu niektorých infekcií, akou je tuberkulóza)
- prípravky, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) (rastlinný prípravok proti depresii)
- daklatasvir, simeprevir (lieky na liečbu infekcie hepatitídy C).

Ak užívate niektorý z nich, poraďte sa so svojím lekárom.

**Účinky lieku INTELENCE alebo iných liekov sa môžu ovplyvňovať**, ak beriete INTELENCE súbežne s niektorým z nasledujúcich liekov. Možno bude potrebné zmeniť dávky niektorých liekov, pretože ich terapeutický účinok a vedľajšie účinky môžu byť ovplyvnené, keď sa užívajú spolu s liekom INTELENCE. Povedzte lekárovi, ak užívate:

- dolutegravir, maravirok, amprenavir/ritonavir a fosamprenavir/ritonavir (lieky proti HIV)
- amiodaron, bepridil, digoxín, disopyramid, flekainid, lidokaín, mexiletín, propafenón a chinidín (lieky na liečbu niektorých porúch srdcovej činnosti, napr. abnormálny srdcový rytmus)
- warfarín (liek na zníženie zrážavosti krvi); lekár vám bude musieť skontrolovať krvný obraz
- flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (lieky na liečbu plesňových infekcií)
- klaritromycín, rifabutín (antibiotiká)
- artemeter/lumefantrín (liek na liečbu malárie)
- diazepam (liek na liečbu porúch spánku a/alebo proti úzkosti)
- dexametazón (kortikosteroid používaný pri mnohých ochoreniach, ako je zápal a alergické reakcie)
- boceprevir (liek na liečbu infekcie hepatitídy C)
- atorvastatín, fluvastatín, lovastatín, rosuvastatín, simvastatín (lieky na zníženie cholesterolu)
- cyklosporín, sirolimus, takrolimus (imunosupresíva - lieky na stlmenie imunitného systému)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (lieky na liečbu erektilnej dysfunkcie a/alebo pľúcnej arteriálnej hypertenzie)
- klopidogrel (liek na zabránenie tvorby krvných zrazenín).

#### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ihneď oznámte lekárovi, ak ste tehotná. Tehotné ženy nesmú užívať INTELENCE, pokiaľ to výslovne nenariadil lekár.

Matky infikované vírusom HIV nesmú dojčiť, pretože je tu možnosť infikovania dieťaťa týmto vírusom.

#### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nevedzte vozidlá, ani neobsluhujte stroje, ak sa cítite ospalý alebo máte závraty po užití svojho lieku.

#### **INTELENCE obsahuje laktózu**

Tablety lieku INTELENCE obsahujú laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.



### **INTELENCE obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **3. Ako užívať INTELENCE**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

#### **Použitie u dospelých**

Pre dospelých môže byť vhodnejšia iná forma(y) tohto lieku.

Odporúčaná dávka lieku INTELENCE je 200 mg dvakrát denne.

Ráno po jedle užite dve 100-miligramové tablety lieku INTELENCE.

Večer po jedle užite dve 100-miligramové tablety lieku INTELENCE.

#### **Použitie u detí a dospievajúcich vo veku 6 rokov a starších a s hmotnosťou najmenej 16 kg**

Lekár určí správnu dávku na základe hmotnosti dieťaťa.

Lekár vám povie, presne koľko lieku INTELENCE má dieťa užívať.

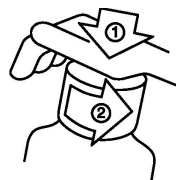
#### **Návod na užívanie lieku INTELENCE pre všetkých pacientov**

Je dôležité, aby ste liek brali po jedle. Ak ho užijete nalačno, do organizmu sa vstrebe len polovica dávky lieku. Dodržiavajte odporúčania svojho lekára ohľadom druhu jedla, ktoré máte užívať s liekom INTELENCE.

Prehltnite INTELENCE tabletu(y) vcelku a zapite ju/ich pohárom vody. Nehryzte ju/ich. Tableta sa môže rozdeliť na dve rovnaké dávky.

- Ak nie ste schopný prehltnúť INTELENCE tabletu(y) vcelku, môžete urobiť nasledovné:
  - vložte tabletu(y) do 5 ml (1 čajová lyžička) vody, resp. dostatočného množstva tekutiny, ktorá zakryje liek.
  - dôkladne miešajte, kým voda nevyzerá ako mlieko,
  - ak sa žiada, pridajte viac vody prípadne pomarančového džúsu alebo mlieka (nevkladajte tablety priamo do pomarančového džúsu alebo mlieka),
  - hneď vypite,
  - pohár vypláchnite niekoľkokrát vodou, pomarančovým džúsom alebo mliekom a zakaždým všetku vodu z pohára vypite, aby ste mali istotu, že ste užili celú dávku lieku.
- Nepoužívajte teplé (40 °C a viac) alebo sytené nápoje, keď užívate INTELENCE tabletu(y).

#### **Otvorenie uzáveru fľaše s poistkou proti otvoreniu deťmi**



Plastová fľaša sa dodáva s uzáverom, ktorý je poistený proti otvoreniu deťmi a otvára sa takto:

- Zatlačte plastový skrutkovací uzáver nadol a zároveň ním otáčajte proti smeru hodinových ručičiek.
- Zložte odskrutkovaný uzáver.

#### **Ak užijete viac INTELENCE, ako máte**

Ihneď kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika. Najčastejšie vedľajšie účinky lieku INTELENCE sú vyrážka, hnačka, žalúdočná nevoľnosť a bolesť hlavy (pozri časť „4. Možné vedľajšie účinky“).

#### **Ak zabudnete užiť INTELENCE**

Ak si uvedomíte vynechanú dávku **do 6 hodín od času, kedy zvyčajne INTELENCE užívate**, musíte si zobrať tabletu(y) čím skôr. Vždy si berte tabletu(y) po jedle. Potom si vezmite najbližšiu dávku ako zvyčajne. Ak si vynechanú dávku uvedomíte **po 6 hodinách**, jednoducho ju preskočte a zoberte si najbližšiu dávku ako zvyčajne.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak vraciate do 4 hodín po užití INTELENCE, užite ďalšiu dávku po jedle. Ak vraciate po viac ako 4 hodinách po užití INTELENCE, potom nemusíte užiť ďalšiu dávku až do vašej pravidelne plánovanej dávky.

Obráťte sa na svojho lekára, ak si nie ste istý, čo robiť, ak vynecháte dávku alebo vraciate.

**Neprestaňte užívať INTELENCE bez toho, aby ste sa vopred neporadili so svojim lekárom**  
Liečba HIV môže u vás posilniť pocit lepšieho zdravia. Aj keď sa cítite lepšie, neprestávajte užívať INTELENCE alebo vaše ďalšie lieky proti HIV. Ak by ste tak urobili, môžete zvýšiť riziko vzniku odolnosti vírusu na liek. Najprv sa porozprávajte s lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Miera frekvencie vedľajších účinkov súvisiacich s INTELENCE sa uvádza nižšie.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- kožné vyrážky. Vyrážky bývajú zvyčajne mierne až stredne závažné. V zriedkavých prípadoch bola hlásená veľmi závažná vyrážka, ktorá môže byť potenciálne život ohrozujúca. Preto je dôležité okamžite vyhľadať lekára, ak sa vám objavia vyrážky. Lekár vás poučí, ako si máte poradiť s príznakmi a či treba INTELENCE vysadiť;
- bolesti hlavy;
- hnačka, nauzea.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- alergické reakcie (precitlivenosť);
- cukrovka, znížená chuť do jedla;
- úzkosť, ospalosť, nespavosť, poruchy spánku;
- štípanie alebo bolestivosť v rukách alebo nohách, znížená citlivosť, strata citlivosti kože, strata pamäti, únava;
- rozmazané videnie;
- zlyhanie obličiek, vysoký krvný tlak, srdcový záchvat, dýchavičnosť pri cvičení;
- vracanie, pálenie záhy, bolesti brucha, rozťahnutie brucha, zápal žalúdka, plynatosť, zápcha, zápal úst, sucho v ústach;
- nočné potenie, svrbenie, suchá koža;
- Zmena niektorých hodnôt vašich krviniek alebo chemického zloženia. Tieto môžu byť pozorované vo výsledkoch testu krvi a/alebo moču. Váš lekár vám ich vysvetlí. Príklady sú: nízka hladina červených krviniek.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- znížený počet bielych krviniek;
- príznaky infekcie (napríklad zväčšenie lymfatických uzlín a horúčka);
- neprirodzené sny, zmätenosť, dezorientácia, nervozita, nočné mory;
- ospalosť, chvenie, mdloby, kŕče, porucha pozornosti;
- závraty, spomalenie;
- angina pectoris (bolesť na hrudi), nepravidelný srdcový rytmus;
- sťažené dýchanie;
- napínanie na vracanie, zápal podžalúdkovej žľazy (pankreasu), vracanie krvi;
- ťažkosti s pečeňou ako hepatitída, zväčšenie pečene;
- nadmerné potenie, opuch tváre a/alebo hrdla;
- opuchnutie prsných žliaz u mužov.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- náhla cievna mozgová príhoda;
- závažná kožná vyrážka s pľuzgiermi alebo odlupovanie kože, najmä okolo úst alebo očí; to sa môže vyskytnúť u detí a dospievajúcich častejšie ako u dospelých.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- závažné reakcie z precitlivivosti prejavujúce sa vyrážkou sprevádzanou horúčkou a zápalom orgánov, ako napr. hepatitída.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať INTELENCE**

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nepoužívajte po 8 týždňoch od prvého otvorenia fľaše.

Tablety lieku INTELENCE treba uchovávať v pôvodnej fľaši a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Fľaša obsahuje 2 vrecká (vysušovadlá), aby tablety ostali suché. Tieto vrecká majú zostať po celý čas vo fľaši a nesmú sa jesť.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo INTELENCE obsahuje**

- Liečivo je etravirín. Jedna tableta lieku INTELENCE obsahuje 25 mg etravirínu.
- Ďalšie zložky sú hypromelóza, mikrokryštalická celulóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý, sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát a laktóza (vo forme monohydrátu).

### **Ako vyzerá INTELENCE a obsah balenia**

Tento liek sa vyrába vo forme bielej až takmer bielej oválnej tablety s deliacou ryhou s označením „TMC“ na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Plastová fľaša obsahuje 120 tabliet a 2 vrecká na udržiavanie tabliet v suchu.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.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: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
infojaces@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: +353 1 800 709 122

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858

**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

**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

**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**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Písomná informácia pre používateľa

### INTELENCE 100 mg tablety etravirín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je INTELENCE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete INTELENCE
3. Ako užívať INTELENCE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať INTELENCE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je INTELENCE a na čo sa používa**

INTELENCE obsahuje liečivo etravirín. INTELENCE patrí do skupiny liekov proti HIV, ktoré sa volajú inhibítory nenukleozidovej reverznej transkriptázy (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI).

INTELENCE je liek na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (Human Immunodeficiency Virus, HIV). INTELENCE pôsobí tak, že znižuje množstvo vírusu HIV vo vašom tele. Tým sa posilní imunitný systém a zmenší sa riziko rozvoja ochorení spojených s infekciou HIV.

INTELENCE sa používa v kombinácii s inými liekmi proti HIV na liečbu dospelých pacientov a detí vo veku 6 rokov a starších, ktorí sú infikovaní vírusom HIV a ktorí predtým dostávali iné lieky proti HIV.

Lekár vám poradí, aká kombinácia liekov je pre vás najlepšia.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete INTELENCE**

##### **Neužívajte INTELENCE**

- ak ste alergický na etravirín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak užívate elbasvir/grazoprevir (liek na liečbu infekcie hepatitídy C).

##### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať INTELENCE, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

INTELENCE nie je liek na vyliečenie infekcie HIV. Je to súčasť liečby, ktorá znižuje množstvo vírusu v krvi. Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojim lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

## Starší ľudia

INTELENCE sa doteraz používal len u malého počtu pacientov vo veku 65 rokov alebo starších. Ak patríte do tejto vekovej skupiny, poraďte sa o používaní tohto lieku so svojim lekárom.

## Telesná hmotnosť a zvýšená hladina lipidov a glukózy v krvi

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

## Ťažkosti s kosťami

U niektorých pacientov, ktorí dostávajú kombinovanú antiretrovírusovú liečbu, sa môže rozvinúť ochorenie kostí, ktoré sa volá osteonekróza (odumieranie kostného tkaniva spôsobené tým, že kosti nedostávajú prísun krvi). Dĺžka trvania kombinovanej antiretrovírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, ťažká imunosupresia, vyšší index telesnej hmotnosti sú okrem iných niektoré z mnohých rizikových faktorov podporujúcich vznik tejto choroby. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesti (najmä bedrového kĺbu, kolena a pleca) a ťažkosti pri pohybe. Ak zbadáte niektorý z týchto príznakov informujte svojho lekára.

## Oboznámte svojho lekára so svojou situáciou

Presvedčte sa, či ste si prečítali nasledujúce body a oznámte svojmu lekárovi, ak sa vás niektorý z nich týka.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa vám objavili na tele **vyrážky**. Vyrážky sa zvyčajne vyskytnú v krátkom čase po začiatku liečby HIV liekom INTELENCE a často pominú v priebehu 1 až 2 týždňov, aj pri pokračujúcej liečbe. Zriedkavo sa u vás počas liečby s liekom INTELENCE môže vyskytnúť závažná kožná vyrážka s pľuzgiermi alebo odlupovanie kože, najmä okolo úst alebo očí, alebo reakcie z precitlivenosti (alergická reakcia vrátane vyrážky a horúčky, ale tiež opuchu tváre, jazyka alebo hrdla, ťažkostí s dýchaním alebo prehĺtaním), ktoré môžu byť potenciálne život ohrozujúce. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, okamžite vyhľadajte lekára. Lekár vás poučí, ako si máte poradiť s vašimi príznakmi a či treba liek INTELENCE vysadiť. Ak ste ukončili liečbu kvôli reakcii z precitlivenosti, liečbu liekom INTELENCE nesmiete znovu začať.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ak ste mali **ťažkosti s pečeňou**, vrátane hepatitídy B a/alebo C. Lekár posúdi, nakoľko je vaše ochorenie pečene závažné skôr, ako sa rozhodne, či môžete užívať INTELENCE.
- Ihneď povedzte lekárovi, ak zbadáte akékoľvek **príznaky infekcie**. U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a u ktorých sa vyskytla oportúnna infekcia v minulosti (infekcia, ktorá sa objavuje pri poškodení imunitného systému) sa môžu vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predošlých infekcií, a to krátko po začatí liečby proti HIV. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú dôsledkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, čo umožňuje organizmu bojovať proti infekciám, ktoré môžu byť prítomné bez zjavných príznakov.
- Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

## **Deti a dospelávajúci**

Tento liek nedávajte deťom mladším ako 6 rokov a s hmotnosťou nižšou ako 16 kg, pretože možné prínosy a riziká neboli doteraz stanovené.

## **Iné lieky a INTELENCE**

INTELENCE sa môže vzájomne ovplyvňovať s inými liekmi. Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Vo väčšine prípadov je možné INTELENCE kombinovať s inými liekmi proti HIV patriacimi do inej triedy.

Napriek tomu niektoré kombinácie sa neodporúčajú. V iných prípadoch môže byť potrebné dôkladnejšie monitorovanie pacienta a/alebo zmena dávkovania lieku, preto vždy oznámte svojmu lekárovi, ktoré iné lieky proti HIV užívate. Okrem toho je dôležité pozorne čítať písomné informácie pre používateľa, ktoré sú priložené k týmto liekom. Dôsledne dodržiavajte pokyny lekára o tom, ktoré lieky je možné kombinovať.

#### **Neodporúča sa kombinovať INTELENCE so žiadnym z týchto liekov:**

- tipranavir/ritonavir, efavirenz, nevirapín, rilpivirín, indinavir, nelfinavir, atazanavir/kobicistat, darunavir/kobicistat (liek proti HIV)
- karbamazepín, fenobarbital, fenytoín (lieky na predchádzanie kŕčom)
- rifampicín, pretože je kontraindikovaný s posilnenými inhibítormi proteáz a rifapentín (lieky na liečbu niektorých infekcií, akou je tuberkulóza)
- prípravky, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) (rastlinný prípravok proti depresii)
- daklatasvir, simeprevir (lieky na liečbu infekcie hepatitídy C).

Ak užívate niektorý z nich, poraďte sa so svojím lekárom.

**Účinky lieku INTELENCE alebo iných liekov sa môžu ovplyvňovať**, ak beriete INTELENCE súbežne s niektorým z nasledujúcich liekov. Možno bude potrebné zmeniť dávky niektorých liekov, pretože ich terapeutický účinok a vedľajšie účinky môžu byť ovplyvnené, keď sa užívajú spolu s liekom INTELENCE. Povedzte lekárovi, ak užívate:

- dolutegravir, maravirok, amprenavir/ritonavir a fosamprenavir/ritonavir (lieky proti HIV)
- amiodaron, bepridil, digoxín, disopyramid, flekainid, lidokaín, mexiletín, propafenón a chinidín (lieky na liečbu niektorých porúch srdcovej činnosti, napr. abnormálny srdcový rytmus)
- warfarín (liek na zníženie zrážavosti krvi); lekár vám bude musieť skontrolovať krvný obraz
- flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (lieky na liečbu plesňových infekcií)
- klaritromycín, rifabutín (antibiotiká)
- artemeter/lumefantrín (liek na liečbu malárie)
- diazepam (liek na liečbu porúch spánku a/alebo proti úzkosti)
- dexametazón (kortikosteroid používaný pri mnohých ochoreniach, ako je zápal a alergické reakcie)
- boceprevir (liek na liečbu infekcie hepatitídy C)
- atorvastatín, fluvastatín, lovastatín, rosuvastatín, simvastatín (lieky na zníženie cholesterolu)
- cyklosporín, sirolimus, takrolimus (imunosupresíva - lieky na stlmenie imunitného systému)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (lieky na liečbu erektilnej dysfunkcie a/alebo pľúcnej arteriálnej hypertenzie)
- klopidogrel (liek na zabránenie tvorby krvných zrazenín).

#### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ihneď oznámte lekárovi, ak ste tehotná. Tehotné ženy nesmú užívať INTELENCE, pokiaľ to výslovne nenariadil lekár.

Matky infikované vírusom HIV nesmú dojčiť, pretože je tu možnosť infikovania dieťaťa týmto vírusom.

#### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nevedzte vozidlá, ani neobsluhujte stroje, ak sa cítite ospalý alebo máte závraty po užití svojho lieku.

#### **INTELENCE obsahuje laktózu**

Tablety lieku INTELENCE obsahujú laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.



### **INTELENCE obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **3. Ako užívať INTELENCE**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

#### **Použitie u dospelých**

Odporúčaná dávka lieku INTELENCE sú dve tablety dvakrát denne.

Ráno po jedle užite dve 100-miligramové tablety lieku INTELENCE.

Večer po jedle užite dve 100-miligramové tablety lieku INTELENCE.

#### **Použitie u detí a dospievajúcich vo veku 6 rokov a starších a s hmotnosťou najmenej 16 kg**

Lekár určí správnu dávku na základe hmotnosti dieťaťa.

Lekár vám povie, presne koľko lieku INTELENCE má dieťa užívať.

#### **Návod na užívanie lieku INTELENCE pre všetkých pacientov**

Je dôležité, aby ste liek brali po jedle. Ak ho užijete nalačno, do organizmu sa vstrebe len polovica dávky lieku. Dodržiavajte odporúčania svojho lekára ohľadom druhu jedla, ktoré máte užívať s liekom INTELENCE.

Prehltnite INTELENCE tabletu(y) vcelku a zapite ju/ich pohárom vody. Nehryzte ju/ich.

- Ak nie ste schopný prehltnúť INTELENCE tabletu(y) vcelku, môžete urobiť nasledovné:
  - vložte tabletu(y) do 5 ml (1 čajová lyžička) vody, resp. dostatočného množstva tekutiny, ktorá zakryje liek.
  - dôkladne miešajte, kým voda nevyzerá ako mlieko,
  - ak sa žiada, pridajte viac vody prípadne pomarančového džúsu alebo mlieka (nevkladajte tablety priamo do pomarančového džúsu alebo mlieka),
  - hneď vypite,
  - pohár vypláchnite niekoľkokrát vodou, pomarančovým džúsom alebo mliekom a zakaždým všetku vodu z pohára vypite, aby ste mali istotu, že ste užili celú dávku lieku.
- Nepoužívajte teplé (40 °C a viac) alebo sýtené nápoje, keď užívate INTELENCE tabletu(y).

#### **Otvorenie uzáveru fľaše s poistkou proti otvoreniu deťmi**



Plastová fľaša sa dodáva s uzáverom, ktorý je poistený proti otvoreniu deťmi a otvára sa takto:

- Zatlačte plastový skrutkovací uzáver nadol a zároveň ním otáčajte proti smeru hodinových ručičiek.
- Zložte odskrutkovaný uzáver.

#### **Ak užijete viac INTELENCE, ako máte**

Ihneď kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika. Najčastejšie vedľajšie účinky lieku INTELENCE sú vyrážka, hnačka, žalúdočná nevoľnosť a bolesť hlavy (pozri časť „4. Možné vedľajšie účinky“).

#### **Ak zabudnete užiť INTELENCE**

Ak si uvedomíte vynechanú dávku **do 6 hodín od času, kedy zvyčajne INTELENCE užívate**, musíte si zobrať tabletu(y) čím skôr. Vždy si berte tabletu(y) po jedle. Potom si vezmite najbližšiu dávku ako zvyčajne. Ak si vynechanú dávku uvedomíte **po 6 hodinách**, jednoducho ju preskočte a zoberte si najbližšiu dávku ako zvyčajne.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak vraciate do 4 hodín po užití INTELENCE, užite ďalšiu dávku po jedle. Ak vraciate po viac ako 4 hodinách po užití INTELENCE, potom nemusíte užiť ďalšiu dávku až do vašej pravidelne plánovanej dávky.

Obráťte sa na svojho lekára, ak si nie ste istý, čo robiť, ak vynecháte dávku alebo vraciate.

**Neprestaňte užívať INTELENCE bez toho, aby ste sa vopred neporadili so svojim lekárom**  
Liečba HIV môže u vás posilniť pocit lepšieho zdravia. Aj keď sa cítite lepšie, neprestávajte užívať INTELENCE alebo vaše ďalšie lieky proti HIV. Ak by ste tak urobili, môžete zvýšiť riziko vzniku odolnosti vírusu na liek. Najprv sa porozprávajte s lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Miera frekvencie vedľajších účinkov súvisiacich s INTELENCE sa uvádza nižšie.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- kožné vyrážky. Vyrážky bývajú zvyčajne mierne až stredne závažné. V zriedkavých prípadoch bola hlásená veľmi závažná vyrážka, ktorá môže byť potenciálne život ohrozujúca. Preto je dôležité okamžite vyhľadať lekára, ak sa vám objavia vyrážky. Lekár vás poučí, ako si máte poradiť s príznakmi a či treba INTELENCE vysadiť;
- bolesti hlavy;
- hnačka, nauzea.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- alergické reakcie (precitlivenosť);
- cukrovka, znížená chuť do jedla;
- úzkosť, ospalosť, nespavosť, poruchy spánku;
- štípanie alebo bolestivosť v rukách alebo nohách, znížená citlivosť, strata citlivosti kože, strata pamäti, únava;
- rozmazané videnie;
- zlyhanie obličiek, vysoký krvný tlak, srdcový záchvat, dýchavičnosť pri cvičení;
- vracanie, pálenie záhy, bolesti brucha, rozťahnutie brucha, zápal žalúdka, plynatosť, zápcha, zápal úst, sucho v ústach;
- nočné potenie, svrbenie, suchá koža;
- Zmena niektorých hodnôt vašich krviniek alebo chemického zloženia. Tieto môžu byť pozorované vo výsledkoch testu krvi a/alebo moču. Váš lekár vám ich vysvetlí. Príklady sú: nízka hladina červených krviniek.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- znížený počet bielych krviniek;
- príznaky infekcie (napríklad zväčšenie lymfatických uzlín a horúčka);
- neprirodzené sny, zmätenosť, dezorientácia, nervozita, nočné mory;
- ospalosť, chvenie, mdloby, kŕče, porucha pozornosti;
- závraty, spomalenosť;
- angina pectoris (bolesť na hrudi), nepravidelný srdcový rytmus;
- sťažené dýchanie;
- napínanie na vracanie, zápal podžalúdkovej žľazy (pankreasu), vracanie krvi;
- ťažkosti s pečeňou ako hepatitída, zväčšenie pečene;
- nadmerné potenie, opuch tváre a/alebo hrdla;
- opuchnutie prsných žliaz u mužov.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- náhla cievna mozgová príhoda;
- závažná kožná vyrážka s pľuzgiermi alebo odlupovanie kože, najmä okolo úst alebo očí; to sa môže vyskytnúť u detí a dospievajúcich častejšie ako u dospelých.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- závažné reakcie z precitlivivosti prejavujúce sa vyrážkou sprevádzanou horúčkou a zápalom orgánov, ako napr. hepatitída.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať INTELENCE**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tablety lieku INTELENCE treba uchovávať v pôvodnej fľaši a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Fľaša obsahuje 3 vrecká (vysušovadlá), aby tablety ostali suché. Tieto vrecká majú zostať po celý čas vo fľaši a nesmú sa jesť.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo INTELENCE obsahuje**

- Liečivo je etravirín. Jedna tableta lieku INTELENCE obsahuje 100 mg etravirínu.
- Ďalšie zložky sú hypromelóza, mikrokryštalická celulóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý, sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát a laktóza (vo forme monohydrátu).

### **Ako vyzerá INTELENCE a obsah balenia**

Tento liek sa vyrába vo forme bielej až takmer bielej oválnej tablety s označením „T125“ na jednej strane a „100“ na druhej strane.

Plastová fľaša obsahuje 120 tabliet a 3 vrecká na udržiavanie tabliet v suchu.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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

**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: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
infojaces@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: +353 1 800 709 122

**Ísland**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858

**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

**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

**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**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Písomná informácia pre používateľa

### INTELENCE 200 mg tablety etravirín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je INTELENCE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete INTELENCE
3. Ako užívať INTELENCE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať INTELENCE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je INTELENCE a na čo sa používa**

INTELENCE obsahuje liečivo etravirín. INTELENCE patrí do skupiny liekov proti HIV, ktoré sa volajú inhibítory nenukleozidovej reverznej transkriptázy (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI).

INTELENCE je liek na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (Human Immunodeficiency Virus, HIV). INTELENCE pôsobí tak, že znižuje množstvo vírusu HIV vo vašom tele. Tým sa posilní imunitný systém a zmenší sa riziko rozvoja ochorení spojených s infekciou HIV.

INTELENCE sa používa v kombinácii s inými liekmi proti HIV na liečbu dospelých pacientov a detí vo veku 6 rokov a starších, ktorí sú infikovaní vírusom HIV a ktorí predtým dostávali iné lieky proti HIV.

Lekár vám poradí, aká kombinácia liekov je pre vás najlepšia.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete INTELENCE**

##### **Neužívajte INTELENCE**

- ak ste alergický na etravirín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak užívate elbasvir/grazoprevir (liek na liečbu infekcie hepatitídy C).

##### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať INTELENCE, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

INTELENCE nie je liek na vyliečenie infekcie HIV. Je to súčasť liečby, ktorá znižuje množstvo vírusu v krvi. Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovirosová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

## Starší ľudia

INTELENCE sa doteraz používal len u malého počtu pacientov vo veku 65 rokov alebo starších. Ak patríte do tejto vekovej skupiny, poraďte sa o používaní tohto lieku so svojim lekárom.

## Telesná hmotnosť a zvýšená hladina lipidov a glukózy v krvi

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

## Ťažkosti s kosťami

U niektorých pacientov, ktorí dostávajú kombinovanú antiretrovírusovú liečbu, sa môže rozvinúť ochorenie kostí, ktoré sa volá osteonekróza (odumieranie kostného tkaniva spôsobené tým, že kosti nedostávajú prísun krvi). Dĺžka trvania kombinovanej antiretrovírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, ťažká imunosupresia, vyšší index telesnej hmotnosti sú okrem iných niektoré z mnohých rizikových faktorov podporujúcich vznik tejto choroby. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesti (najmä bedrového kĺbu, kolena a pleca) a ťažkosti pri pohybe. Ak zbadáte niektorý z týchto príznakov, informujte svojho lekára.

## Oboznámte svojho lekára so svojou situáciou

Presvedčte sa, či ste si prečítali nasledujúce body a oznámte svojmu lekárovi, ak sa vás niektorý z nich týka.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa vám objavili na tele **vyrážky**. Vyrážky sa zvyčajne vyskytnú v krátkom čase po začiatku liečby HIV liekom INTELENCE a často pominú v priebehu 1 až 2 týždňov, aj pri pokračujúcej liečbe. Zriedkavo sa u vás počas liečby s liekom INTELENCE môže vyskytnúť závažná kožná vyrážka s pľuzgiermi alebo odlupovanie kože, najmä okolo úst alebo očí, alebo reakcie z precitlivenosti (alergická reakcia vrátane vyrážky a horúčky, ale tiež opuchu tváre, jazyka alebo hrdla, ťažkostí s dýchaním alebo prehĺtaním), ktoré môžu byť potenciálne život ohrozujúce. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, okamžite vyhľadajte lekára. Lekár vás poučí, ako si máte poradiť s vašimi príznakmi a či treba liek INTELENCE vysadiť. Ak ste ukončili liečbu kvôli reakcii z precitlivenosti, liečbu liekom INTELENCE nesmiete znovu začať.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ak ste mali **ťažkosti s pečeňou**, vrátane hepatitídy B a/alebo C. Lekár posúdi, nakoľko je vaše ochorenie pečene závažné skôr, ako sa rozhodne, či môžete užívať INTELENCE.
- Ihneď povedzte lekárovi, ak zbadáte akékoľvek **príznaky infekcie**. U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a u ktorých sa vyskytla oportúnna infekcia v minulosti (infekcia, ktorá sa objavuje pri poškodení imunitného systému) sa môžu vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predošlých infekcií, a to krátko po začatí liečby proti HIV. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú dôsledkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, čo umožňuje organizmu bojovať proti infekciám, ktoré môžu byť prítomné bez zjavných príznakov.
- Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

## **Deti a dospelávajúci**

Tento liek nedávajte deťom mladším ako 6 rokov a s hmotnosťou nižšou ako 16 kg, pretože možné prínosy a riziká neboli doteraz stanovené.

## **Iné lieky a INTELENCE**

INTELENCE sa môže vzájomne ovplyvňovať s inými liekmi. Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Vo väčšine prípadov je možné INTELENCE kombinovať s inými liekmi proti HIV patriacimi do inej triedy.

Napriek tomu niektoré kombinácie sa neodporúčajú. V iných prípadoch môže byť potrebné dôkladnejšie monitorovanie pacienta a/alebo zmena dávkovania lieku, preto vždy oznámte svojmu lekárovi, ktoré iné lieky proti HIV užívate. Okrem toho je dôležité pozorne čítať písomné informácie pre používateľa, ktoré sú priložené k týmto liekom. Dôsledne dodržiavajte pokyny lekára o tom, ktoré lieky je možné kombinovať.

#### **Neodporúča sa kombinovať INTELENCE so žiadnym z týchto liekov:**

- tipranavir/ritonavir, efavirenz, nevirapín, rilpivirín, indinavir, nelfinavir, atazanavir/kobicistat, darunavir/kobicistat (liek proti HIV)
- karbamazepín, fenobarbital, fenytoín (lieky na predchádzanie kŕčom)
- rifampicín, pretože je kontraindikovaný s posilnenými inhibítormi proteáz a rifapentín (lieky na liečbu niektorých infekcií, akou je tuberkulóza)
- prípravky, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) (rastlinný prípravok proti depresii)
- daklatasvir, simeprevir (lieky na liečbu infekcie hepatitídy C).

Ak užívate niektorý z nich, poraďte sa so svojím lekárom.

**Účinky lieku INTELENCE alebo iných liekov sa môžu ovplyvňovať**, ak beriete INTELENCE súbežne s niektorým z nasledujúcich liekov. Možno bude potrebné zmeniť dávky niektorých liekov, pretože ich terapeutický účinok a vedľajšie účinky môžu byť ovplyvnené, keď sa užívajú spolu s liekom INTELENCE. Povedzte lekárovi, ak užívate:

- dolutegravir, maravirok, amprenavir/ritonavir a fosamprenavir/ritonavir (liek proti HIV)
- amiodaron, bepridil, digoxín, disopyramid, flekainid, lidokaín, mexiletín, propafenón a chinidín (lieky na liečbu niektorých porúch srdcovej činnosti, napr. abnormálny srdcový rytmus)
- warfarín (liek na zníženie zrážavosti krvi); lekár vám bude musieť skontrolovať krvný obraz
- flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (lieky na liečbu plesňových infekcií)
- klaritromycín, rifabutín (antibiotiká)
- artemeter/lumefantrín (liek na liečbu malárie)
- diazepam (liek na liečbu porúch spánku a/alebo proti úzkosti)
- dexametazón (kortikosteroid používaný pri mnohých ochoreniach, ako je zápal a alergické reakcie)
- boceprevir (liek na liečbu infekcie hepatitídy C)
- atorvastatín, fluvastatín, lovastatín, rosuvastatín, simvastatín (lieky na zníženie cholesterolu)
- cyklosporín, sirolimus, takrolimus (imunosupresíva - lieky na stlmenie imunitného systému)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (lieky na liečbu erektilnej dysfunkcie a/alebo pľúcnej arteriálnej hypertenzie)
- klopidogrel (liek na zabránenie tvorby krvných zrazenín).

#### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ihneď oznámte lekárovi, ak ste tehotná. Tehotné ženy nesmú užívať INTELENCE, pokiaľ to výslovne nenariadil lekár.

Matky infikované vírusom HIV nesmú dojčiť, pretože je tu možnosť infikovania dieťaťa týmto vírusom.

#### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nevedzte vozidlá, ani neobsluhujte stroje, ak sa cítite ospalý alebo máte závraty po užití svojho lieku.

#### **INTELENCE obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.



### 3. Ako užívať INTELENCE

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

#### Použitie u dospelých

Odporúčaná dávka lieku INTELENCE je jedna tableta dvakrát denne.

Ráno po jedle užite jednu 200 miligramovú tabletu lieku INTELENCE.

Večer po jedle užite jednu 200 miligramovú tabletu lieku INTELENCE.

#### Použitie u detí a dospievajúcich vo veku 6 rokov a starších a s hmotnosťou najmenej 16 kg

Lekár určí správnu dávku na základe hmotnosti dieťaťa.

Lekár vám povie, presne koľko lieku INTELENCE má dieťa užívať.

#### Návod na užívanie lieku INTELENCE pre všetkých pacientov

Je dôležité, aby ste liek brali po jedle. Ak ho užijete nalačno, do organizmu sa vstrebe len polovica dávky lieku. Dodržiavajte odporúčania svojho lekára ohľadom druhu jedla, ktoré máte užívať s liekom INTELENCE.

Prehltnite INTELENCE tabletu(y) vcelku a zapite ju/ich pohárom vody. Nehryzte ju/ich.

- Ak nie ste schopný prehltnúť INTELENCE tabletu(y) vcelku, môžete urobiť nasledovné:
  - vložte tabletu(y) do 5 ml (1 čajová lyžička) vody, resp. dostatočného množstva tekutiny, ktorá zakryje liek.
  - dôkladne miešajte, kým voda nevyzerá ako mlieko,
  - ak sa žiada, pridajte viac vody prípadne pomarančového džúsu alebo mlieka (nevkladajte tablety priamo do pomarančového džúsu alebo mlieka),
  - hneď vypite,
  - pohár vypláchnite niekoľkokrát vodou, pomarančovým džúsom alebo mliekom a zakaždým všetku vodu z pohára vypite, aby ste mali istotu, že ste užili celú dávku lieku.
- Nepoužívajte teplé (40 °C a viac) alebo sytené nápoje, keď užívate INTELENCE tabletu(y).

#### Otvorenie uzáveru fľaše s poistkou proti otvoreniu deťmi



Plastová fľaša sa dodáva s uzáverom, ktorý je poistený proti otvoreniu deťmi a otvára sa takto:

- Zatlačte plastový skrutkovací uzáver nadol a zároveň ním otáčajte proti smeru hodinových ručičiek.
- Zložte odskrutkovaný uzáver.

#### Ak užijete viac INTELENCE, ako máte

Ihneď kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika. Najčastejšie vedľajšie účinky lieku INTELENCE sú vyrážka, hnačka, žalúdočná nevoľnosť a bolesť hlavy (pozri časť „4. Možné vedľajšie účinky“).

#### Ak zabudnete užiť INTELENCE

Ak si uvedomíte vynechanú dávku **do 6 hodín od času, kedy zvyčajne INTELENCE užívate**, musíte si zobrať tabletu(y) čím skôr. Vždy si berte tabletu(y) po jedle. Potom si vezmite najbližšiu dávku ako zvyčajne. Ak si vynechanú dávku uvedomíte **po 6 hodinách**, jednoducho ju preskočte a zoberte si najbližšiu dávku ako zvyčajne.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak vraciate do 4 hodín po užití INTELENCE, užite ďalšiu dávku po jedle. Ak vraciate po viac ako 4 hodinách po užití INTELENCE, potom nemusíte užiť ďalšiu dávku až do vašej pravidelne plánovanej dávky.

Obráťte sa na svojho lekára, ak si nie ste istý, čo robiť, ak vynecháte dávku alebo vraciate.

**Neprestaňte užívať INTELENCE bez toho, aby ste sa vopred neporadili so svojim lekárom**  
Liečba HIV môže u vás posilniť pocit lepšieho zdravia. Aj keď sa cítite lepšie, neprestávajúce užívať INTELENCE alebo vaše ďalšie lieky proti HIV. Ak by ste tak urobili, môžete zvýšiť riziko vzniku odolnosti vírusu na liek. Najprv sa porozprávajte s lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Miera frekvencie vedľajších účinkov súvisiacich s INTELENCE sa uvádza nižšie.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- kožné vyrážky. Vyrážky bývajú zvyčajne mierne až stredne závažné. V zriedkavých prípadoch bola hlásená veľmi závažná vyrážka, ktorá môže byť potenciálne život ohrozujúca. Preto je dôležité okamžite vyhľadať lekára, ak sa vám objavia vyrážky. Lekár vás poučí, ako si máte poradiť s príznakmi a či treba INTELENCE vysadiť;
- bolesti hlavy;
- hnačka, nauzea.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- alergické reakcie (precitlivenosť);
- cukrovka, znížená chuť do jedla;
- úzkosť, ospalosť, nespavosť, poruchy spánku;
- štipanie alebo bolestivosť v rukách alebo nohách, znížená citlivosť, strata citlivosti kože, strata pamäti, únava;
- rozmazané videnie;
- zlyhanie obličiek, vysoký krvný tlak, srdcový záchvat, dýchavičnosť pri cvičení;
- vracanie, pálenie záhy, bolesti brucha, rozťahnutie brucha, zápal žalúdka, plynatosť, zápcha, zápal úst, sucho v ústach;
- nočné potenie, svrbenie, suchá koža;
- Zmena niektorých hodnôt vašich krviniek alebo chemického zloženia. Tieto môžu byť pozorované vo výsledkoch testu krvi a/alebo moču. Váš lekár vám ich vysvetlí. Príklady sú: nízka hladina červených krviniek.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- znížený počet bielych krviniek;
- príznaky infekcie (napríklad zväčšenie lymfatických uzlín a horúčka);
- neprirodzené sny, zmätenosť, dezorientácia, nervozita, nočné mory;
- ospalosť, chvenie, mdloby, kŕče, porucha pozornosti;
- závraty, spomalenosť;
- angina pectoris (bolesť na hrudi), nepravidelný srdcový rytmus;
- sťažené dýchanie;
- napínanie na vracanie, zápal podžalúdkovej žľazy (pankreasu), vracanie krvi;
- ťažkosti s pečeňou ako hepatitída, zväčšenie pečene;
- nadmerné potenie, opuch tváre a/alebo hrdla;
- opuchnutie prsných žliaz u mužov.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- náhla cievna mozgová príhoda;
- závažná kožná vyrážka s pľuzgiermi alebo odlupovanie kože, najmä okolo úst alebo očí; to sa môže vyskytnúť u detí a dospievajúcich častejšie ako u dospelých.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- závažné reakcie z precitlivenosti prejavujúce sa vyrážkou sprevádzanou horúčkou a zápalom orgánov, ako napr. hepatitída.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať INTELENCE**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nepoužívajte po 6 týždňoch od prvého otvorenia fľaše.

Tablety lieku INTELENCE treba uchovávať v pôvodnej fľaši a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Fľaša obsahuje 3 vrecká (vysušovadlá), aby tablety ostali suché. Tieto vrecká majú zostať po celý čas vo fľaši a nesmú sa jesť.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo INTELENCE obsahuje**

- Liečivo je etravirín. Jedna tableta lieku INTELENCE obsahuje 200 mg etravirínu.
- Ďalšie zložky sú hypromelóza, silicifikovaná mikrokryštalická celulóza, mikrokryštalická celulóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý, sodná soľ kroskarmelózy a magnéziumstearát.

### **Ako vyzerá INTELENCE a obsah balenia**

Tento liek sa vyrába vo forme bielej až takmer bielej, bikonvexnej (dvojvypuklej), podlhovastej tablety s označením „T200“ na jednej strane.

Plastová fľaša obsahuje 60 tabliet a 3 vrecká na udržiavanie tabliet v suchu.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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

**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: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
infojaces@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: +353 1 800 709 122

**Ísland**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858

**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

**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

**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**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>