

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INTELENCE 25 mg tabletid
INTELENCE 100 mg tabletid
INTELENCE 200 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

INTELENCE 25 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 25 mg etraviriini.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 40 mg laktoosi (monohüdraadina).

Üks tablett sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses ja on põhimõtteliselt naatriumivaba.

INTELENCE 100 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 100 mg etraviriini.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 160 mg laktoosi (monohüdraadina).

Üks tablett sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses ja on põhimõtteliselt naatriumivaba.

INTELENCE 200 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 200 mg etraviriini.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses ja on põhimõtteliselt naatriumivaba.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

INTELENCE 25 mg tabletid

Tablett

Valge kuni valkjas ovaalne poolitusjoonega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "TMC".
Tableti saab jagada kaheks võrdseks annuseks.

INTELENCE 100 mg tabletid

Tablett

Valge kuni valkjas ovaalne tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "T125" ja teisel küljel on "100".

INTELENCE 200 mg tabletid

Tablett

Valge kuni valkjas kaksikkumer piklik tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "T200".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

INTELENCE kombinatsioonis võimendatud proteaasi inhibiitori ja teiste retroviirusvastaste ravimitega on näidustatud inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse infektsiooni raviks täiskasvanutele, kes on eelnevalt saanud retroviirusvastast ravi ja 2-aastastele ning vanematele lastele, kes on eelnevalt saanud retroviirusvastast ravi (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-nakkuse ravi kogemusega arst.

Annustamine

INTELENCE'i tuleb alati manustada kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.

Täiskasvanud

Etraviriini soovitatav annus täiskasvanutele on 200 mg (üks 200 mg tablett või kaks 100 mg tabletti), mida võetakse suukaudselt kaks korda ööpäevas pärast sööki (vt lõik 5.2).

Lapsed (2-aastased kuni alla 18-aastased)

Etraviriini soovitatav annus lastele (2-aastased kuni alla 18-aastased, kes kaaluvad vähemalt 10 kg) lähtub kehakaalust (vt alltoodud tabel). INTELENCE tablett(e) võetakse suukaudselt pärast sööki (vt lõik 5.2).

Tabel 1. Etraviriini soovitatav annus 2-aastastele kuni alla 18-aastastele lastele

Kehakaal	Annus	Tabletid
≥ 10 kuni < 20 kg	100 mg kaks korda ööpäevas	neli 25 mg tabletti kaks korda ööpäevas või üks 100 mg tablett kaks korda ööpäevas
≥ 20 kuni < 25 kg	125 mg kaks korda ööpäevas	viis 25 mg tabletti kaks korda ööpäevas või üks 100 mg tablett ja üks 25 mg tablett kaks korda ööpäevas
≥ 25 kuni < 30 kg	150 mg kaks korda ööpäevas	kuus 25 mg tabletti kaks korda ööpäevas või üks 100 mg tablett ja kaks 25 mg tabletti kaks korda ööpäevas
≥ 30 kg	200 mg kaks korda ööpäevas	kaheksa 25 mg tabletti kaks korda ööpäevas või kaks 100 mg tabletti kaks korda ööpäevas või üks 200 mg tablett kaks korda ööpäevas

Vahelejäänud annus

Kui patsient on unustanud INTELENCE'i tablette võtta ja kui see meenub patsiendile 6 tunni jooksul tavalisest manustamise ajast, tuleb see manustada pärast sööki nii kiiresti kui võimalik ning järgmine annus tuleb manustada senise raviskeemi tavapärasel ajal. Kui unustatud annusest on möödunud enam kui 6 tundi, tuleb patsiendil unustatud annus vahele jätta ning järgmine annus tuleb manustada senise raviskeemi tavapärasel ajal.

Kui patsient oksendab 4 tunni jooksul alates ravimi võtmisest, tuleb niipea kui võimalik pärast sööki võtta teine INTELENCE'i annus. Kui patsient oksendab pärast 4 tunni möödumist ravimi võtmisest, ei ole patsiendil vaja võtta teist annust enne, kui on järgmine regulaarne ettenähtud ravimi manustamise aeg.

Eakad

Andmed INTELENCE'i kasutamise kohta > 65-aastastel patsientidel on piiratud (vt lõik 5.2), mistõttu on vajalik ettevaatus selles vanuserühmas.

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A või B) patsientidel ei soovitata annuseid kohandada; mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb INTELENCE'i kasutada ettevaatusega. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel ei ole etraviriini farmakokineetikat uuritud. Seetõttu ei soovitata raske maksakahjustusega patsientidel INTELENCE'i kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed (alla 2-aastased)

INTELENCE'i ei tohi kasutada alla 2-aastastel lastel. Antud hetkel 1- kuni 2-aastaste laste kohta teadaolevad andmed, mis on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, viitavad sellele, et kasu ei kaalu üles riske selles vanuserühmas. Alla 1-aastaste laste kohta andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

Patsientidele tuleb öelda, et nad neelaksid tableti(d) alla tervena koos vedeliku, näiteks veega. Patsiendid, kes ei ole võimelised tabletti/tablette tervelt neelama, võivad lahustada tableti(d) klaasitäies vees (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadi dispergeerimise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Samaaegne manustamine elbasviiri/grasopreviiriga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sobivaim on kombineerida INTELENCE'i teiste retroviirusvastaste ravimitega, mis toimivad patsiendi viiruse vastu (vt lõik 5.1).

Vähenenud viroloogilist vastust etraviriini suhtes täheldati patsientidel viiruse tüvede suhtes, millel esines 3 või enam alljärgnevat mutatsiooni: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V ja G190A/S (vt lõik 5.1).

Järeldused, mis puudutavad konkreetsete mutatsioonide või mutatsioonimustrite asjakohasust, täienevad lisaandmetega ning resistentsuse testivastuste analüüsil on soovitatav alati arvestada kehtivate interpretatsioonisüsteemidega.

Puuduvad muud andmed peale andmete ravimite koostoimete kohta (vt lõik 4.5) etraviriini kombineerimisel raltegaviiri või maravirokiga.

Masked naha- ja ülitundlikkusreaktsioonid

Etraviriini kasutamisel on kirjeldatud raskeid naha kõrvaltoimeid. Kliinilistes uuringutes on harva (<0,1%) teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist ja multiformsest erüteemist. Ravi INTELENCE'iga tuleb raske nahareaktsiooni ilmnedes ära jätta.

Kliinilised andmed on piiratud ning ei saa välistada suurenenud riski nahareaktsioonide tekkeks patsientidel, kellel on varem NNRTIdega seoses tekkinud nahareaktsioonid. Selliste patsientide korral peab olema ettevaatlik ja seda eriti juhul, kui on varem esinenud raskeid naha kõrvaltoimeid.

Etraviriini kasutamisel on teatatud raskete ülitundlikkusreaktsioonide juhtudest, sh DRESS (ravimist tingitud nahalööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega) ja TEN (toksiiline epidermaalne nekrolüüs), mis on mõnikord osutunud fataalseks (vt lõik 4.8). DRESSi sündroomi iseloomustavad nahalööve, palavik, eosinofiilia ja süsteemne haaratus (sh, kuid mitte ainult raske nahalööve või nahalööve, millega kaasneb palavik, üldine halb enesetunne, väsimus, lihaste või liigeste valu, villid, suuõõne kahjustused, konjunktiviit, hepatiit ja eosinofiilia). Aeg sümptomite tekkeni on tavaliselt ligikaudu 3...6 nädalat ja tulemus on pärast ravi katkestamist ja pärast kortikosteroidravi alustamist enamikel juhtudel soodne.

Patsiente tuleb teavitada sellest, et nad peavad otsima arstiabi, kui tekib raske nahalööve või ülitundlikkusreaktsioonid. Patsiendid, kellel diagnoositakse ülitundlikkusreaktsioon ravi ajal, peavad kohe ravi INTELENCE'iga katkestama.

Pärast raske nahalööbe tekkimist võib viivitus INTELENCE'iga teostatava ravi peatamises kaasa tuua eluohtliku reaktsiooni.

Patsiendid, kes on lõpetanud ravi ülitundlikkusreaktsioonide tõttu, ei tohi alustada uuesti ravi INTELENCE'iga.

Lööve

Etraviriini kasutamisel on täheldatud löövet. Kõige sagedamini oli lööve kerge kuni mõõduka raskusastmega, tekkis 2. ravinädalal ja pärast 4. ravinädalat esines seda harva. Lööve taandus tavaliselt ravi jätkudes 1 kuni 2 nädalaga iseenesest. INTELENCE'i määramisel naistele peab määraja olema teadlik, et naistel esines löövet sagedamini (vt lõik 4.8).

Lapsed

Lastele, kes ei suuda neelata tabletti/tablette tervelt, võib tableti/tabletid vedelikus lahustada. Seda tohib kaaluda üksnes juhul, kui laps tõenäoliselt võtab sisse kogu tableti/tablettide annuse vedelikus lahustatult (vt lõigud 4.2 ja 6.6). Lapsele ja/või hooldajale tuleb rõhutada, kui oluline on manustada terve annus, et vältida ravimi liigväikest kontsentratsiooni ja viroloogilise ravivastuse puudumist. Kui esineb mis tahes kahtlus, kas laps soostub võtma kogu tableti/tablettide annuse vedelikus lahustatult, tuleb kaaluda ravi mõne muu retroviirusvastase ravimpreparaadiga.

Eakad

Eakate ravi kogemused on piiratud. III faasi uuringus sai etraviriini kuus 65-aastast või vanemat patsienti ning 53 patsienti vanuses 56...64. Kõrvaltoimete tüüp ja sagedus oli >55-aastastel patsientidel sarnane noorematega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Rasedus

Etraviriini suurenenud ekspositsiooni tõttu raseduse ajal on ettevaatus vajalik nende rasedatega, kes saavad samal ajal teisi ravimpreparaate või kellel on kaasuvad haigused, mis võivad suurendada etraviriini ekspositsiooni.

Kaasuvate haigustega patsiendid

Maksakahjustus

Etraviriin metaboliseerub ja eritub peamiselt maksa kaudu ning seondub ulatuslikult plasmavalkudega. Seondumata ravim võib avaldada toimet (seda ei ole uuritud) ja seetõttu on vajalik ettevaatus mõõduka maksakahjustusega patsientidel puhul. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel ei ole etraviriini uuritud ning seetõttu ei soovitata selle grupi patsientidel seda kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kaasuv B- või C-hepatiidi viirusinfektsioon

Olemasolevate andmete piiratud tõttu peab olema ettevaatlik kaasuva B- või C-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsientide korral. Ei saa välistada võimalikku kõrgemat riski maksaensüümide aktiivsuse suurenemiseks.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhenditest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib CART-ravi alustamisel tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatiliste või residuaalsete oportunistlike patogeenide suhtes, põhjustades raske kliinilise seisundi või sümptomite ägenemise. Tüüpjuhul on selliseid reaktsioone täheldatud CART-ravi esimestel nädalatel või kuudel. Vastavad näited on tsütomegaloviirus-retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalne mükobakteriaalne infektsioon ja *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia. Kõiki põletikusümptome tuleb analüüsida ning vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamist, alkoholi tarvitamist, rasket immunosupressiooni ja kõrget kehamassi indeksit), on teatatud osteonekroosi juhtudest kaugemalearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesevalu, -jäikus või liikumisraskused.

Koostoimed teiste ravimitega

Etraviriini ei soovitata kombineerida tipranaviiri/ritonaviiriga farmakokineetilise koostoime tõttu (etraviriini AUC vähenes 76%), mis võib oluliselt kahjustada viroloogilist vastust etraviriini suhtes.

Etraviriini kombinatsioon daklatasviiri, atasanaviiri/kobitsistaadi või darunaviiri/kobitsistaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Lisainfo koostoimete kohta teiste ravimitega on toodud lõigus 4.5.

Laktoositalumatus ja laktaasi puudulikkus

INTELENCE 25 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 40 mg laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

INTELENCE 100 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 160 mg laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid, mis mõjutavad ekspositsiooni etraviriinile

Etraviriin metaboliseerub CYP3A4, CYP2C9 ja CYP2C19 kaudu ning sellele järgneb metaboliitide glükuronidatsioon uridiindifosfaat-glükuronosültransferaasi (UDPGT) vahendusel. CYP3A4, CYP2C9 või CYP2C19 aktiveerivad ravimid võivad suurendada etraviriini kliirensit, mille tulemusel etraviriini sisaldus plasmas langeb.

Etraviriini ja CYP3A4, CYP2C9 või CYP2C19 pärssivate ravimite koosmanustamisel võib etraviriini kliirens langeda ning plasmasisaldus suurened.

Ravimid, mida mõjutab etraviriini manustamine

Etraviriin on nõrk CYP3A4 aktiveerija. Etraviriini manustamine koos ravimitega, mida metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4 vahendusel, võib vähendada nende ravimite sisaldust plasmas ning seetõttu võib nende ravitoime lüheneda või nõrgeneda.

Etraviriin on nõrk CYP2C9 ja CYP2C19 inhibiitor. Etraviriin on ka nõrk P-glükoproteiini inhibiitor. Peamiselt CYP2C9 või CYP2C19 vahendusel metaboliseeritavate või P-glükoproteiini vahendusel transporditavate ravimite koosmanustamine võib suurendada nende ravimite sisaldust plasmas, mis võib omakorda võimendada või pikendada nende ravitoimet või muuta kõrvaltoimete profiili.

Tabelis 2 on loetletud teadaolevad ning teoreetiliselt võimalikud koostoimed valitud retroviirusvastaste ning mitte-retroviirusvastaste ravimitega. Tabel ei sisalda kõiki andmeid.

Koostoimete tabel

Tabelis 2 on loetletud koostoimed etraviriini ning samaaegselt manustatavate ravimite vahel (tõus on tähistatud kui “↑”, langus kui “↓”, mõju puudumine kui “↔”, ei ole tehtud kui “ND”, usaldusintervall kui “CI”).

Tabel 2. Koostoimed ja annuse soovitused koosmanustamisel teiste ravimitega

Ravimid terapeutilise valdkonna alusel	Toime ravimi tasemel Vähimruutude keskmine (90% CI; 1,00 = Mõju puudub)	Soovitused koosmanustamise kohta
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Retroviirusvastased ravimid		
<i>NRTId</i>		
Didanosiin 400 mg üks kord ööpäevas	<u>didanosiin</u> AUC ↔ 0,99 (0,79...1,25) C _{min} ND C _{max} ↔ 0,91 (0,58...1,42) <u>etraviriin</u> AUC ↔ 1,11 (0,99...1,25) C _{min} ↔ 1,05 (0,93...1,18) C _{max} ↔ 1,16 (1,02...1,32)	Pole märgatud olulist toimet didanosiooni ja etraviriini PK parameetritele. INTELENCE'i ja didanosiooni võib kasutada annuseid kohandamata.
Tenofoviirdisoproksiil 245 mg üks kord ööpäevas ^b	<u>tenofoviir</u> AUC ↔ 1,15 (1,09...1,21) C _{min} ↑ 1,19 (1,13...1,26) C _{max} ↑ 1,15 (1,04...1,27) <u>etraviriin</u> AUC ↓ 0,81 (0,75...0,88) C _{min} ↓ 0,82 (0,73...0,91) C _{max} ↓ 0,81 (0,75...0,88)	Pole märgatud olulist toimet tenofoviiri ja etraviriini PK parameetritele. INTELENCE'i ja tenofoviiri võib kasutada annuseid kohandamata.
Teised NRTId	Pole uuritud, aga arvestades teiste NRTIde (nt abakaviir, emtritsitabiin, lamivudiin, stavudiin ja zidovudiin) peamist eliminatsiooniteed neerude kaudu, ei ole koostoimeid oodata.	INTELENCE'i võib kasutada koos nende NRTIdega annuseid kohandamata.

<i>NNRTId</i>		
Efavirens Nevirapiin Rilpiviriin	Kahe NNRTI kombineerimine ei ole osutunud kasulikuks. Etraviriini kasutamine koos efavirensi või nevirapiiniga võib põhjustada etraviriini plasmakontsentratsiooni olulist langust või etraviriini terapeutilise toime kadu. Etraviriini kasutamine koos rilpiviriiniga võib põhjustada rilpiviriini plasmakontsentratsiooni vähenemist ja rilpiviriini terapeutilise toime kadu.	INTELENCE'i ei soovitata manustada koos teiste NNRTIdega.
<i>HIV proteaasi inhibiitorid (PId) – võimendamata (st lisaks ei manustata väikeses annuses ritonaviiri)</i>		
Indinaviir	Etraviriini kasutamine koos indinaviiriga võib põhjustada indinaviiri plasmakontsentratsiooni olulist langust ja terapeutilise toime kadu.	INTELENCE'i ei soovitata manustada koos indinaviiriga.
<i>HIV PId – võimendatud väikeses annuses ritonaviiriga</i>		
Atasanaviir/ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas	<u>atasanaviir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79...0,93) C _{min} ↓ 0,62 (0,55...0,71) C _{max} ↔ 0,97 (0,89...1,05) <u>etraviriin</u> AUC ↑ 1,30 (1,18...1,44) C _{min} ↑ 1,26 (1,12...1,42) C _{max} ↑ 1,30 (1,17...1,44)	INTELENCE'i ja atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni võib kasutada annuseid kohandamata.
Darunaviir/ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas	<u>darunaviir</u> AUC ↔ 1,15 (1,05...1,26) C _{min} ↔ 1,02 (0,90...1,17) C _{max} ↔ 1,11 (1,01...1,22) <u>etraviriin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54...0,73) C _{min} ↓ 0,51 (0,44...0,61) C _{max} ↓ 0,68 (0,57...0,82)	INTELENCE'i ja darunaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni võib kasutada annuseid kohandamata (vt ka lõik 5.1).
Fosamprenaviir/ ritonaviir 700/100 mg kaks korda ööpäevas	<u>amprenaviir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53...1,86) C _{min} ↑ 1,77 (1,39...2,25) C _{max} ↑ 1,62 (1,47...1,79) <u>etraviriin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Manustamisel koos INTELENCE'iga võib olla vajalik amprenaviiri/ritonaviiri ja fosamprenaviiri/ritonaviiri annuse vähendamine. Annuse vähendamisel võib kaaluda suukaudse lahuse kasutamist.
Lopinaviir/ritonaviir (tablett) 400/100 mg kaks korda ööpäevas	<u>lopinaviir</u> AUC ↔ 0,87 (0,83...0,92) C _{min} ↓ 0,80 (0,73...0,88) C _{max} ↔ 0,89 (0,82...0,96) <u>etraviriin</u> AUC ↓ 0,65 (0,59...0,71) C _{min} ↓ 0,55 (0,49...0,62) C _{max} ↓ 0,70 (0,64...0,78)	INTELENCE'i ja lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni võib kasutada annuseid kohandamata.
Sakvinaviir/ritonaviir 1000/100 mg kaks korda ööpäevas	<u>sakvinaviir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64...1,42) C _{min} ↓ 0,80 (0,46...1,38) C _{max} ↔ 1,00 (0,70...1,42) <u>etraviriin</u> AUC ↓ 0,67 (0,56...0,80) C _{min} ↓ 0,71 (0,58...0,87) C _{max} ↓ 0,63 (0,53...0,75)	INTELENCE'i ja sakvinaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni võib kasutada annuseid kohandamata.

Tipranaviir/ritonaviir 500/200 mg kaks korda ööpäevas	<u>tipranaviir</u> AUC ↑ 1,18 (1,03...1,36) C _{min} ↑ 1,24 (0,96...1,59) C _{max} ↑ 1,14 (1,02...1,27) <u>etraviriin</u> AUC ↓ 0,24 (0,18...0,33) C _{min} ↓ 0,18 (0,13...0,25) C _{max} ↓ 0,29 (0,22...0,40)	INTELENCE'i ei soovitata manustada koos tipranaviiri/ritonaviiriga (vt lõik 4.4).
<i>HIV PIId – võimendatud kobitsistaadiga</i>		
Atasanaviir/kobitsistaat Darunaviir/kobitsistaat	Ei ole uuritud. Etraviriini manustamine koos atasanaviiri/kobitsistaadiga või darunaviiri/kobitsistaadiga võib vähendada PI ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioone, mis võib põhjustada ravitoime kadumist ja resistentsuse kujunemist.	INTELENCE'i manustamine koos atasanaviiri/kobitsistaadiga või darunaviiri/kobitsistaadiga ei ole soovitatav.
<i>CCR5 antagonistid</i>		
Maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas Maravirok/darunaviir/ ritonaviir 150/600/100 mg kaks korda ööpäevas	<u>maravirok</u> AUC ↓ 0,47 (0,38...0,58) C _{min} ↓ 0,61 (0,53...0,71) C _{max} ↓ 0,40 (0,28...0,57) <u>etraviriin</u> AUC ↔ 1,06 (0,99...1,14) C _{min} ↔ 1,08 (0,98...1,19) C _{max} ↔ 1,05 (0,95...1,17) <u>maravirok*</u> AUC ↑ 3,10* (2,57...3,74) C _{min} ↑ 5,27* (4,51...6,15) C _{max} ↑ 1,77* (1,20...2,60) * võrreldes maraviroki annusega 150 mg kaks korda ööpäevas	Maraviroki soovitatav annus kombinatsioonis INTELENCE'iga ning PIga on 150 mg kaks korda ööpäevas, välja arvatud fosamprenaviiri/ritonaviiri korral, mida ei soovitata kasutada koos maravirokiga. INTELENCE'i annust ei ole vaja kohandada. Vt ka lõik 4.4.
<i>Fusiooni inhibiitorid</i>		
Enfuvirtiid 90 mg kaks korda ööpäevas	<u>etraviriin*</u> AUC ↔ ^a C _{0h} ↔ ^a Enfuvirtiidi kontsentratsioone ei ole uuritud ja toimet ei ole oodata. * põhineb populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil	INTELENCE'i ja enfuvirtiidi koosmanustamisel ei ole koostoimeid oodata.

<i>Integraasi ahela ülekande inhibiitorid</i>		
Dolutegraviir 50 mg üks kord ööpäevas Dolutegraviir + darunaviir/ritonaviir 50 mg üks kord ööpäevas + 600/100 mg kaks korda ööpäevas Dolutegraviir + lopinaviir/ritonaviir 50 mg üks kord ööpäevas + 400/100 mg kaks korda ööpäevas	dolutegraviir AUC ↓ 0,29 (0,26...0,34) C_{min} ↓ 0,12 (0,09...0,16) C_{max} ↓ 0,48 (0,43...0,54) <u>etraviriin</u> AUC ↔ ^a C_{min} ↔ ^a C_{max} ↔ ^a dolutegraviir AUC ↓ 0,75 (0,69...0,81) C_{min} ↓ 0,63 (0,52...0,77) C_{max} ↓ 0,88 (0,78...1,00) <u>etraviriin</u> AUC ↔ ^a C_{min} ↔ ^a C_{max} ↔ ^a dolutegraviir AUC ↔ 1,11 (1,02...1,20) C_{min} ↑ 1,28 (1,13...1,45) C_{max} ↔ 1,07 (1,02...1,13) <u>etraviriin</u> AUC ↔ ^a C_{min} ↔ ^a C_{max} ↔ ^a	Etraviriin vähendas oluliselt dolutegraviiri plasmakontsentratsioone. Etraviriini toimet dolutegraviiri plasmakontsentratsioonidele nõrgendas samaaegne darunaviiri/ritonaviiri või lopinaviiri/ritonaviiri manustamine ja eeldatakse, et seda nõrgendab atasanaviiri/ritonaviiri manustamine. INTELENCE'i koos dolutegraviiriga võib kasutada ainult siis, kui manustatakse koos atasanaviiri/ritonaviiri, darunaviiri/ritonaviiri või lopinaviiri/ritonaviiri. Seda kombinatsiooni võib kasutada annuseid kohandamata.
Raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas	<u>raltegraviir</u> AUC ↓ 0,90 (0,68...1,18) C_{min} ↓ 0,66 (0,34...1,26) C_{max} ↓ 0,89 (0,68...1,15) <u>etraviriin</u> AUC ↔ 1,10 (1,03...1,16) C_{min} ↔ 1,17 (1,10...1,26) C_{max} ↔ 1,04 (0,97...1,12)	INTELENCE'i ja raltegraviiri kombinatsiooni võib kasutada annuseid kohandamata.
ANTIARÜTMIKUMID		
Digoksiin 0,5 mg ühikordse annusena	<u>digoksiin</u> AUC ↑ 1,18 (0,90...1,56) C_{min} ND C_{max} ↑ 1,19 (0,96...1,49)	INTELENCE'i ja digoksiini võib kasutada annuseid kohandamata. Digoksiini ja INTELENCE'i kombinatsiooni puhul on soovitatav jälgida digoksiini sisaldust.
Amiodaroon Bepридиil Disopüramiid Flekainiid Lidokaiin (süsteemne) Meksiletiin Propafenoon Kinidiin	Pole uuritud. INTELENCE võib põhjustada nimetatud antiarütmikumide plasmakontsentratsioonide langust.	INTELENCE'iga koosmanustatavate antiarütmikumide ravikontsentratsioonide on soovitatav jälgida ning ravida patsienti ettevaatusega.
ANTIBIOOTIKUMID		
Asitromütsiin	Pole uuritud. Arvestades asitromütsiini eliminatsiooni sapiteede kaudu, ei ole asitromütsiini ja INTELENCE'i vahel koostoimeid oodata.	INTELENCE'it ja asitromütsiini võib kasutada kombinatsioonis annuseid kohandamata.

Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas	<u>klaritromütsiin</u> AUC ↓ 0,61 (0,53...0,69) C _{min} ↓ 0,47 (0,38...0,57) C _{max} ↓ 0,66 (0,57...0,77) <u>14-OH-klaritromütsiin</u> AUC ↑ 1,21 (1,05...1,39) C _{min} ↔ 1,05 (0,90...1,22) C _{max} ↑ 1,33 (1,13...1,56) <u>etraviriin</u> AUC ↑ 1,42 (1,34...1,50) C _{min} ↑ 1,46 (1,36...1,58) C _{max} ↑ 1,46 (1,38...1,56)	Etraviriini toimetel ekspositsioon klaritromütsiinile vähenes, kuid aktiivse metaboliidi 14-OH-klaritromütsiini kontsentratsioon organismis suurenes. Kuna 14-OH-ksüklaritromütsiini toime <i>Mycobacterium aviumi</i> kompleksi (MAC) vastu on nõrgem, võib see mõjutada üldist toimet selle patogeeni suhtes. Seetõttu tuleks MACd ravides kaaluda alternatiive klaritromütsiinile.
ANTIKOAGULANDID		
Varfariin	Pole uuritud. Etraviriin võib põhjustada varfariini plasmakontsentratsiooni tõusu.	Varfariini ja INTELENCE'i kombinatsiooni korral on soovitatav jälgida rahvusvahelist normitud suhet (INR).
ANTIKONVULSANDID		
Karbamasepiin Fenobarbitaal Fenütoiin	Pole uuritud. Karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin võivad vähendada etraviriini plasmakontsentratsiooni.	Kombinatsiooni ei soovitata
SEENEVASTASED RAVIMID		
Flukonasool 200 mg üks kord hommikuti	<u>flukonasool</u> AUC ↔ 0,94 (0,88...1,01) C _{min} ↔ 0,91 (0,84...0,98) C _{max} ↔ 0,92 (0,85...1,00) <u>etraviriin</u> AUC ↑ 1,86 (1,73...2,00) C _{min} ↑ 2,09 (1,90...2,31) C _{max} ↑ 1,75 (1,60...1,91)	INTELENCE'i ja flukonasooli võib kasutada annuseid kohandamata.
Itrakonasool Ketokonasool Posakonasool	Pole uuritud. <u>Posakonasool</u> on tugev CYP3A4 inhibiitor, mis võib suurendada etraviriini plasmakontsentratsiooni. <u>Itrakonasool</u> ja <u>ketokonasool</u> on tugevad inhibiitorid ning samuti CYP3A4 substraadid. Ittrakonasooli või ketokonasooli ja etraviriini koosmanustamine võib suurendada etraviriini plasmakontsentratsiooni. Samal ajal võib itrakonasooli või ketokonasooli plasmakontsentratsioon etraviriini mõjul väheneda.	INTELENCE'i ja neid seentevastaseid ravimeid võib kasutada kombinatsioonis annuseid kohandamata.
Vorikonasool 200 mg kaks korda ööpäevas	<u>vorikonasool</u> AUC ↑ 1,14 (0,88...1,47) C _{min} ↑ 1,23 (0,87...1,75) C _{max} ↓ 0,95 (0,75...1,21) <u>etraviriin</u> AUC ↑ 1,36 (1,25...1,47) C _{min} ↑ 1,52 (1,41...1,64) C _{max} ↑ 1,26 (1,16...1,38)	INTELENCE'i ja vorikonasooli võib kasutada annuseid kohandamata.

MALAARIAVASTASED RAVIMID		
Artemeeter/ lumefantriin 80/480 mg, 6 annust 0., 8., 24., 36., 48., ja 60. tunnil	<u>artemeeter</u> AUC ↓ 0,62 (0,48...0,80) C _{min} ↓ 0,82 (0,67...1,01) C _{max} ↓ 0,72 (0,55...0,94) <u>dihüdroartemisiniin</u> AUC ↓ 0,85 (0,75...0,97) C _{min} ↓ 0,83 (0,71...0,97) C _{max} ↓ 0,84 (0,71...0,99) <u>lumefantriin</u> AUC ↓ 0,87 (0,77...0,98) C _{min} ↔ 0,97 (0,83...1,15) C _{max} ↔ 1,07 (0,94...1,23) <u>etraviriin</u> AUC ↔ 1,10 (1,06...1,15) C _{min} ↔ 1,08 (1,04...1,14) C _{max} ↔ 1,11 (1,06...1,17)	Põhjendatud on hoolikas malaariavastase ravivastuse jälgimine, kui koos manustatakse INTELENCE'i ja artemeetri/lumefantriini, sest täheldatud artemeetri ja/või tema aktiivse metaboliidi (dihüdroartemisiniin) ekspositsiooni vähenemine võib põhjustada väiksemat malaariavastast toimet. INTELENCE'i annust ei ole vaja kohandada.
MÜKOBAKTERIVASTASED RAVIMID		
Rifampitsiin Rifapentiin	Pole uuritud. Rifampitsiin ja rifapentiin võivad põhjustada etraviriini plasmakontsentratsiooni langust. INTELENCE'i peaks kasutama kombinatsioonis võimendatud PIga. Vastunäidustatud on rifampitsiini kasutamine kombinatsioonis võimendatud PIga.	Kombinatsiooni ei soovitata
Rifabutiin 300 mg üks kord ööpäevas	Kaasuva võimendatud PIga: Koostoimeid ei ole uuritud. Varasematele andmetele tuginedes võib oodata ekspositsiooni vähenemist etraviriinile, samas kui võib oodata ekspositsiooni suurenemist rifabutiinile ja eriti 25-O-desatsetüül-rifabutiinile. Ilma kaasuva võimendatud PIga (väljaspool etraviriini soovitatud näidustust): <u>rifabutiin</u> AUC ↓ 0,83 (0,75...0,94) C _{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) C _{max} ↓ 0,90 (0,78...1,03) <u>25-O-desatsetüül-rifabutiin</u> AUC ↓ 0,83 (0,74...0,92) C _{min} ↓ 0,78 (0,70...0,87) C _{max} ↓ 0,85 (0,72...1,00) <u>etraviriin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54...0,74) C _{min} ↓ 0,65 (0,56...0,74) C _{max} ↓ 0,63 (0,53...0,74)	INTELENCE'i (koos võimendatud PIga) ja rifabutiini kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega riski tõttu etraviriini ekspositsiooni languseks ja rifabutiini ja 25-O-desatsetüül-rifabutiini ekspositsiooni tõusuks. Soovitatav on jälgida hoolikalt viroloogilist vastust ja võimalikke rifabutiiniga seotud kõrvaltoimeid. Kasutatava rifabutiini annuse kohandamise kohta vt lisateavet kaasuva võimendatud PI ravimi informatsioonist.
BENSODIASEPIINID		
Diasepaam	Pole uuritud. Etraviriini toimet võib diasepaami plasmakontsentratsioon tõusta.	Tuleb kaaluda alternatiive diasepaamile.
KORTIKOSTEROIDID		
Deksametasoon (süsteemne)	Pole uuritud. Deksametasooni toimet võib etraviriini plasmakontsentratsioon langeda.	Süsteemset deksametasooni tuleb kasutada ettevaatusega või kaaluda alternatiive, seda eelkõige pikaajalisel kasutamisel.

ÖSTROGEENIL PÕHINEVAD KONTRATSEPTIIVID		
Etüüülöstradiool 0,035 mg üks kord ööpäevas Noretindroon 1 mg üks kord ööpäevas	<u>etüüülöstradiool</u> AUC ↑ 1,22 (1,13...1,31) C _{min} ↔ 1,09 (1,01...1,18) C _{max} ↑ 1,33 (1,21...1,46) <u>noretindroon</u> AUC ↔ 0,95 (0,90...0,99) C _{min} ↓ 0,78 (0,68...0,90) C _{max} ↔ 1,05 (0,98...1,12) <u>etraviriin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Östrogeenil ja/või progesteroonil põhinevate kontratseptiivide ja INTELENCE'i kombinatsioon ei vaja annuste kohandamist.
OTSESE TOIMEGA C-HEPATIDI VIIRUSE (HCV) VASTASED AINED		
Ribaviriin	Ei ole uuritud, kuid arvestades ribaviriini eritumist neerude kaudu ei ole koostoimeid oodata.	INTELENCE'i ja ribaviriini kombinatsiooni võib kasutada annust kohandamata.
Daklatasviir	Ei ole uuritud. Etraviriini manustamine koos daklatasviiriga võib vähendada daklatasviiri kontsentratsioone.	INTELENCE'i manustamine koos daklatasviiriga ei ole soovitav.
Elbasviir/grasopreviir	Ei ole uuritud. Etraviriini manustamine koos elbasviiri/grasopreviiriga võib vähendada elbasviiri/grasopreviiri kontsentratsioone, mis viib elbasviiri/grasopreviiri ravitoime vähendamiseni.	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
TAIMSED PREPARAADID		
Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Pole uuritud. Naistepuna toimel võib etraviriini plasmakontsentratsioon langeda.	Kombinatsiooni ei soovitata
HMG CO-A REDUKTAASI INHIBIITORID		
Atorvastatiin 40 mg üks kord ööpäevas	<u>atorvastatiin</u> AUC ↓ 0,63 (0,58...0,68) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,04 (0,84...1,30) <u>2-OH-atorvastatiin</u> AUC ↑ 1,27 (1,19...1,36) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,76 (1,60...1,94) <u>etraviriin</u> AUC ↔ 1,02 (0,97...1,07) C _{min} ↔ 1,10 (1,02...1,19) C _{max} ↔ 0,97 (0,93...1,02)	INTELENCE'i ja atorvastatiini kombinatsioon ei vaja annuste kohandamist, kuid ometi võib vaja olla atorvastatiini annust kohandada, olenevalt kliinilisest vastusest.
Fluvastatiin Lovastatiin Pravastatiin Rosuvastatiin Simvastatiin	Pole uuritud. Pravastatiini ja etraviriini vahel ei ole koostoimeid oodata. <u>Lovastatiin</u> , <u>rosuvastatiin</u> ja <u>simvastatiin</u> on CYP3A4 substraadid ning koosmanustamisel etraviriiniga võib HMG Co-A reduktaasi inhibiitori sisaldus plasmas väheneda. <u>Fluvastatiin</u> ja <u>rosuvastatiin</u> metaboliseeritakse CYP2C9 vahendusel ning manustamisel koos etraviriiniga võib HMG Co-A reduktaasi inhibiitori sisaldus plasmas suurendada.	Võib olla vajalik nende HMG Co-A reduktaasi inhibiitorite annuste kohandamine.
H ₂ -RETSEPTORI ANTAGONISTID		
Ranitidiin 150 mg kaks korda ööpäevas	<u>etraviriin</u> AUC ↓ 0,86 (0,76...0,97) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,94 (0,75...1,17)	INTELENCE'i võib manustada koos H ₂ -retseptori antagonistidega ilma annuseid kohandamata.

IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin Sirolimus Takrolimus	Pole uuritud. Etraviriini toimel võib tsüklosporiini, sirolimuse ja takrolimuse plasmakontsentratsioon langeda.	Süsteemseid immunosupressante tuleb INTELENCE'iga koosmanustada ettevaatusega, sest tsüklosporiini, sirolimuse ja takrolimuse sisaldus plasmas võib selle mõjul muutuda.
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID		
Metadoon individuaalsed annused vahemikus 60 mg kuni 130 mg üks kord ööpäevas	<u>R(-) metadoon</u> AUC ↔ 1,06 (0,99...1,13) C _{min} ↔ 1,10 (1,02...1,19) C _{max} ↔ 1,02 (0,96...1,09) <u>S(+) metadoon</u> AUC ↔ 0,89 (0,82...0,96) C _{min} ↔ 0,89 (0,81...0,98) C _{max} ↔ 0,89 (0,83...0,97) <u>etraviriin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Kliinilist seisundit arvestades ei olnud vaja INTELENCE'iga koosmanustamise ajal ega järel metadooni annust kohandada.
FOSFODIESTERAASI TÜÜP 5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Sildenafilil 50 mg ühikordse annusena Tadalafilil Vardenafiil	<u>sildenafilil</u> AUC ↓ 0,43 (0,36...0,51) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,55 (0,40...0,75) <u>N-desmetüül-sildenafilil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52...0,68) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,75 (0,59...0,96)	PDE-5 inhibiitorite samaaegsel kasutamisel INTELENCE'iga võib olla vajalik PDE-5 inhibiitori annuse kohandamine, saavutamaks soovitud kliinilist toimet.
TROMBOTSÜÜTIDE AGREGATSIOONI INHIBIITORID		
Klopidogreel	<i>In vitro</i> andmed näitavad, et etraviriinil on CYP2C19 suhtes inhibeerivad omadused. Seetõttu on võimalik, et etraviriin võib inhibeerida klopidogreeli metabolismi aktiivseks metaboliidiks samasuguse CYP2C19 inhibeerimise teel <i>in vivo</i> . Selle koostoime kliinilist tähendust ei ole näidatud.	Ettevaatusabinõuna on soovitatav mitte soovitada etraviriini ja klopidogreeli samaaegset kasutamist.
PROOTONIPUMBA INHIBIITORID		
Omeprasool 40 mg üks kord ööpäevas	<u>etraviriin</u> AUC ↑ 1,41 (1,22...1,62) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,17 (0,96...1,43)	INTELENCE'i võib manustada koos prootonipumba inhibiitoritega ilma annuseid kohandamata.
SELEKTIIVSED SEROTONIINI TAGASIHAARDE INHIBIITORID		
Paroksetiin 20 mg üks kord ööpäevas	<u>paroksetiin</u> AUC ↔ 1,03 (0,90...1,18) C _{min} ↓ 0,87 (0,75...1,02) C _{max} ↔ 1,06 (0,95...1,20) <u>etraviriin</u> AUC ↔ 1,01 (0,93...1,10) C _{min} ↔ 1,07 (0,98...1,17) C _{max} ↔ 1,05 (0,96...1,15)	INTELENCE'i võib manustada koos paroksetiiniga ilma annuseid kohandamata.

^a Võrdlus põhineb anamneesil.

^b Uuring viidi läbi tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga annuses 300 mg üks kord ööpäevas.

Märkus: ravimitevaheliste koostoitmete uuringutes kasutati erinevaid etraviriini ravimvorme ja/või annuseid, mis andsid samasuguse eksopositsiooni, ning seetõttu kehtivad ühe ravimvormi koostoimed ka teise puhul.

Lapsed

Koostoitmete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Langetades otsust retroviirusvastaste ainete kasutamiseks HIV infektsiooni ravis rasedatel naistel, millest tulenevalt väheneb risk HIV vertikaalseks edasikandumiseks vastsündinule, tuleb ravimi ohutuse hindamisel loote seisukohast võtta üldreeglina arvesse nii loomkatsete andmeid kui kliinilist kogemust rasedatega.

Tiinetel rottidel on täheldatud platsentaarbarjääri läbimist, kuid pole teada, kas etraviriin läbib platsentaarbarjääri ka rasedatel naistel. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Loomkatsete andmete alusel on malformatsioonide risk inimesel ebatõenäoline. Olemasolevad kliinilised andmed ei anna põhjust kahelda ravimi ohutuses, kuid need andmed on väga piiratud.

Imetamine

Etraviriin eritub inimese rinnapiima.

Kuna rinnapiimaga toidetud lastel võib esineda kõrvaltoimeid, tuleb naisi juhendada, et nad ei tohi INTELENCE'i kasutamise ajal imetada. HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV-i ülekandumist.

Fertiilsus

Puuduvad andmed etraviriini toime kohta inimese fertiilsusele. Rottidel ei mõjutanud etraviriiniravi paaritumist ega fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

INTELENCE mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Uuringuid INTELENCE'i toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Etraviriiniga ravitud patsientidel on teatatud sellistest kõrvaltoimetest nagu unisus ja peapööritus ning nendega tuleb arvestada, kui hinnatakse patsiendi võimekust juhtida autot või käsitseda masinaid (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini (sagedusega $\geq 10\%$) etraviriini puhul teatatud kõikide raskusastmete kõrvaltoimed olid nahalööve, kõhulahtisus, iiveldus ja peavalu. III faasi uuringutes oli katkestamise määr mis tahes kõrvaltoimete tõttu etraviriini saavatel patsientidel 7,2%. Kõige sagedasem kõrvaltoime, mis põhjustas ravi katkestamise oli nahalööve.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Tabelis 3 on kokkuvõtlikult toodud etraviriiniga ravitud patsientidel teatatud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemide ja sageduse alusel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Sagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$).

Tabel 3. Kõrvaltoimed, mida on täheldatud etraviriiniga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt

Organsüsteemi klass	Sagedus-kategooria	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	sage	trombotsütopeenia, aneemia, neutrofiilide arvu langus
	aeg-ajalt	valgevereliblike arvu langus
Immuunsüsteemi häired	sage	ülitundlikkus ravimi suhtes
	aeg-ajalt	immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom
Ainevahetus- ja toitumishäired	sage	suhkurtõbi, hüperglükeemia, hüperkolesteroleemia, suurenenud madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) tase, hüpertriglütserideemia, hüperlipideemia, düslipideemia, isutus
Psühhiaatrilised häired	sage	ärevus, unetus, unehäired
	aeg-ajalt	segasusseisund, desorienteeritus, hirmuunenäod, närvilisus, ebataavalised unenäod
Närvisüsteemi häired	väga sage	peavalu
	sage	perifeerne neuropaatia, paresteesia, hüpoesteesia, amneesia, somnolentsus
	aeg-ajalt	krambid, minestus, treemor, hüpersomnia, tähelepanuhäire
Silma kahjustused	sage	hägune nägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	aeg-ajalt	vertiigo
Südame häired	sage	müokardiinfarkt
	aeg-ajalt	kodade virvendus, stenokardia
Vaskulaarsed häired	sage	hüpertensioon
	harv	hemorraagiline insult ^a
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	sage	pingutusdüsnoe
	aeg-ajalt	bronhospasm
Seedetrakti häired	väga sage	kõhulahtisus, iiveldus
	sage	gastroösofageaalne reflukshaigus, oksendamine, kõhuvalu, kõhupuhitus, kõhugaasid, gastriit, kõhukinnisus, suukuivus, stomatiit, suurenenud lipaasi aktiivsus, suurenenud vere amülaasi aktiivsus
	aeg-ajalt	pankreatiit, hematemees, okserefleks
Maksa ja sapiteede häired	sage	suurenenud alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsus, suurenenud aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsus
	aeg-ajalt	hepatiit, maksa steatoos, tsütolüütiline hepatiit, hepatomegalia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	väga sage	lööve
	sage	öine higistamine, kuiv nahk, kihelus
	aeg-ajalt	angioneurootiline ödeem ^a , näoturse, hüperhidroos
	harv	Stevensi-Johnsoni sündroom ^a , multiformne erüteem ^a
	väga harv	toksiline epidermise nekrolüüs ^a , DRESS ^b
Neerude ja kuseteede häired	sage	neerupuudulikkus, suurenenud vere kreatiniinisaldus
Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired	aeg-ajalt	günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	sage	nõrkus
	aeg-ajalt	uimasus

^a Neid kõrvaltoimeid täheldati teistes kliinilistes uuringutes peale DUET-1 ja DUET-2.

^b Need kõrvaltoimed on tuvastatud etraviriini turuletulekujärgse kasutamise käigus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Nahalööve

Nahalööve oli kõige sagedamini kerge kuni mõõduka raskusastmega, üldiselt makulaarne kuni makulopapulaarne või erütematoosne, enamasti tekkis teisel ravinädalal ja pärast 4. nädalat oli mittedage. Nahalööve kadus enamasti iseenesest ja taandus tavaliselt 1...2 nädala jooksul ravi jätkudes (vt lõik 4.4). Nahalööbe esinemissagedus oli naistel suurem kui meestel DUET uuringutes etraviriini harus (≥ 2 . astme nahalööbest teatati 9/60 [15,0%] naiste hulgas vs. 51/539 [9,5%] meeste hulgas; nahalööbe tõttu ravi katkestamistest teatati 3/60 [5,0%] naiste hulgas vs. 10/539 [1,9%] meeste hulgas) (vt lõik 4.4). Puudusid soolised erinevused nahalööbe raskusastmes või nahalööbe tõttu ravi katkestamisega seoses. Kliinilised andmed on piiratud ja välistada ei saa suurenenud nahareaktsioonide riski patsientidel, kellel on anamneesis NNRTI-ga seotud nahareaktsioon (vt lõik 4.4).

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviirusvastase ravikombinatsiooni (CART) alustamisel avalduda põletikureaktsioon asümptomaatilisele või oportunistlikule infektsioonile. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmned mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusvastast ravi. Kõrvaltoime esinemissagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Lapsed (1-aastased kuni alla 18-aastased)

Ohutuse hindamine lastel ja noorukitel põhineb kahel ühe rühmaga uuringul. PIANO (TMC125-C213) on II faasi uuring, milles 101 retroviirusvastast ravi varem saanud HIV-1 infektsiooniga last vanuses 6 kuni vähem kui 18 aastat said INTELENCE'i kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ainetega. TMC125-C234/IMPAACT P1090 on I/II faasi uuring, milles 26 retroviirusvastast ravi varem saanud HIV-1 infektsiooniga last vanuses 1 aasta kuni vähem kui 6 aastat said INTELENCE'i kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ainetega (vt lõik 5.1).

Uuringutes PIANO ja TMC125-C234/IMPAACT P1090 olid ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste lastel võrreldavad täiskasvanutel täheldatuga. Uuringus PIANO teatati lööbest naistel sagedamini kui meestel (≥ 2 . astme löövet täheldati 13/64 [20,3%] naiste hulgas vs. 2/37 [5,4%] meeste hulgas; lööbest tingitud ravimi kasutamise lõpetamist täheldati 4/64 [6,3%] naiste hulgas vs. 0/37 [0%] meeste hulgas) (vt lõik 4.4). Kõige sagedamini oli tegu kerge kuni mõõduka makulaarset/papulaarset tüüpi lööbega, mis tekkis teisel ravinädalal. Lööve kadus enamasti iseenesest ja taandus tavaliselt ravi jätkudes 1 nädalaga.

Turuletulekujärgses retrospektiivses kohortuuringus, mille eesmärgiks oli tõendada etraviriini pikaajaline ohutusprofiil HIV-1 infektsiooniga lastel ja noorukitel, kes said etraviriini koos teise HIV-1 retroviirusvastase ravimiga (N = 182), teatati Stevensi-Johnsoni sündroomist suurema esinemissagedusega (1%) kui on teatatud täiskasvanute kliinilistes uuringutes (< 0,1%).

Teised patsiendirühmad

Kaasuva B- ja/või C-hepatiidiga patsiendid

DUET-1 ja DUET-2 ühisanalüüsis esines kaasuva infektsiooniga etraviriiniga ravitud uuritavatel võrreldes kaasuva infektsiooniga platseeborühma uuritavatega enam maksaga seotud kõrvaltoimeid. Nende patsientide puhul on vajalik ettevaatus INTELENCE'i kasutamisel (vt ka lõike 4.4 ja 5.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad andmed etraviriini sümptomitega kulgenud üleannustamise kohta, kuid on võimalik, et kõige sagedamad täheldatavad sümptomid on etraviriini kõige sagedamad kõrvaltoimed, s.o lööve, kõhulahtisus, iiveldus ja peavalu. Etraviriinile puudub spetsiifiline antidoot. INTELENCE'i üleannustamise ravi hõlmab üldisi toetavaid meetmeid, sh eluliste näitajate ning patsiendi kliinilise seisundi jälgimine. Kuna aga etraviriin on suures osas valkudega seotud, ei ole seetõttu tõenäoline, et toimeainet saaks dialüüsi abil olulisel määral organismist väljutada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AG04.

Toimemehhanism

Etraviriin on inimese immuunpuudulikkuse viiruse 1. tüüpi (HIV-1) NNRTI. Etraviriin seondub otse pöördtranskriptaasiga (RT) ning blokeerib RNA- ja DNA-sõltuva DNA polümeraasi toimeid, pärssides ensüümi aktiivsust katalüüsi kohas.

In vitro viirusvastane toime

Etraviriin toimib T-rakuliinides ja primaarsetes rakkudes metsikut tüüpi HIV-1 vastu mediaanse EC₅₀ väärtusega vahemikus 0,9 kuni 5,5 nM. Etraviriin toimib HIV-1 rühma M (alatüübid A, B, C, D, E, F ja G) ning HIV-1 rühma O primaarsete isolaatide vastu EC₅₀ väärtusega vastavalt vahemikus 0,3 kuni 1,7 nM ja 11,5 kuni 21,7 nM. Kuigi etraviriin toimib *in vitro* metsikut tüüpi HIV-2 suhtes mediaanse EC₅₀ väärtusega 5,7 kuni 7,2 µM, ei soovitata kliiniliste andmete puudumise tõttu HIV-2 infektsiooni etraviriiniga ravida. Etraviriin säilitab aktiivsuse HIV-1 viirusetüvede suhtes, mis on resistentsed nukleosiidi pöördtranskriptaasi ja/või proteaasi inhibiitorite suhtes. Peale selle on etraviriini kordne muutus (*fold change*, FC) EC₅₀ ≤ 3, võrreldes 60%-ga 6171 NNRTI-resistentsest kliinilisest isolaadist.

Resistentsus

Etraviriini tõhusust seoses NNRTI resistentsusega uuringu alguses hinnati peamiselt etraviriini manustamisel kombinatsioonis darunaviiri/ritonaviiriga (DUET-1 ja DUET-2). Võimendatud proteaasi inhibiitorid, nagu darunaviir/ritonaviir, näitasid kõrgemat resistentsuse barjääri võrreldes teiste retroviirusvastaste ravimitega. Etraviriini alanenud tõhususe korral (>2 etraviriiniga seotud mutatsiooni olemasolu uuringu alguses, vt lõik „Kliiniline kogemus“) rakenduvad tundlikkuse läved juhul, kui etraviriini manustatakse kombinatsioonis võimendatud proteaasi inhibiitoritega.

Tundlikkuse lävi võib olla madalam retroviirusvastaste ravimite kombinatsioonravi korral, kuhu ei kuulu võimendatud proteaasi inhibiitorid.

III faasi uuringutes DUET-1 ja DUET-2 olid etraviriini sisaldanud ebaeduka raviskeemiga kõige sagedamini kaasnenud mutatsioonid V108I, V179F, V179I, Y181C ja Y181I, mis tavaliselt ilmnesid mitme teise NNRTI resistentsusega seotud mutatsioonide taustal. Kõikides teistes uuringutes, kus osalenud HIV-1 infektsiooniga patsiendid said etraviriini, tekkis kõige sagedamini järgmisi mutatsioone: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C ja H221Y.

Ristresistentsus

Kui etraviriini sisaldav viiruseravi on olnud ebaedukas, ei soovitata samadele patsientidele efavirensi ja/või nevirapiini.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ravi saanud täiskasvanud patsiendid

Pöördelised uuringud

Etraviriini tõhusust kinnitavad tõestusmaterjalid põhinevad 48. nädala andmetel 2 III faasi uuringust DUET-1 ja DUET-2. Need uuringud olid ülesehituselt identsed ning igas uuringus oli etraviriini tõhusus sarnane. Alltoodud tulemused on kogutud kahe uuringu põhjal.

Uuringu iseloomustus

- Ülesehitus: randomiseeritud (1 : 1) platseebokontrollitud topelt-pimeuuring.
- Ravi: etraviriin vs. platsebo, lisaks taustskeemile (*background regimen*, BR), mis sisaldas darunaviiri/ritonaviiri (DRV/rtv), uurija valitud N(t)RTId ja vajadusel enfuvirtiidi (ENF).
- Põhilised uuringusse valiku kriteeriumid:
 - HIV-1 hulk plasmas >5000 HIV-1 RNA koopiat/ml skriiningul
 - 1 või enam NNRTI resistentsusega seotud mutatsiooni (RAMi) skriiningul või ravieelsel genotüübi analüüsil (st arhiveeritud resistentsus)
 - 3 või enam primaarset PI mutatsiooni skriiningul
 - stabiilsel retroviirusvastasel režiimil vähemalt 8 nädalat.
- Stratifitseerimine. Randomiseerimine stratifitseeriti järgneva alusel: ENFi kasutamine taustskeemis, darunaviiri eelnev kasutamine ja skriiningul olnud viiruse hulk.
- Viroloogilise vastusena määratleti mittemääratava viirusehulga saavutamine (<50 HIV-1 RNA koopiat/ml).

Tõhususe tulemuste kokkuvõte

Tabel 4. DUET-1 ja DUET-2 ühendatud 48. nädala andmed

	Etraviriin + BR N = 599	Platsebo + BR N = 604	Ravi erinevus (95% CI)
<i>Algnäitajad</i>			
HIV-1 RNA mediaanhulk plasmas	4,8 log ₁₀ koopiat/ml	4,8 log ₁₀ koopiat/ml	
CD4 rakkude mediaanarv	99 x 10 ⁶ rakku/l	109 x 10 ⁶ rakku/l	
<i>Tulemused</i>			
Kinnitatud mittemääratav viirusehulk (<50 HIV-1 RNA koopiat/ml) ^a n (%)			
Üldine	363 (60,6%)	240 (39,7%)	20,9% (15,3%; 26,4%) ^d

<i>de novo</i> ENF	109 (71,2%)	93 (58,5%)	12,8% (2,3%; 23,2%) ^f
Mitte- <i>de novo</i> ENF	254 (57,0%)	147 (33,0%)	23,9% (17,6%; 30,3%) ^f
<400 HIV-1 RNA koopiat/ml ^a n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%) ^d
HIV-1 RNA log ₁₀ keskmine muutus algnäitajast (log ₁₀ koopiat/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c
CD4-rakkude arvu keskmine muutus algnäitajast (x 10 ⁶ /l) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Igasugune AIDSile viitav haigus ja/või surm n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9%; -0,9%) ^e

^a Imputeerimine vastavalt TLOVRi algoritmile (TLOVR = *Time to Loss of Virologic Response*, aeg viroloogilise vastuse kadumiseni).

^b Mittelõpetanu = imputeerimise viga (NC = F)

^c Ravi erinevused põhinevad ANCOVA mudeli vähimruutude keskmisel, mis arvestab stratifikatsioonitegureid. P-väärtus < 0,0001 HIV-1 RNA keskmise languse osas; P-väärtus = 0,0006 CD4 raku hulga keskmise muutuse suhtes.

^d Usaldusintervall ravivastuste erinevuste kohta; logistilise regressioonimudeli P-väärtus < 0,0001, arvestab stratifikatsioonitegureid.

^e Usaldusintervall ravivastuste erinevuste kohta; P-väärtus = 0,0408.

^f Usaldusintervall ravivastuste erinevuste kohta; P-väärtus CMH-kontrollkatsest stratifikatsioonifaktorite puhul = 0,0199 *de novo* korral ja < 0,0001 mitte-*de novo* korral.

Ravi ja ENFi vahel oli oluline seos ning seetõttu tehti peamine analüüs 2 ENF-kihi kohta (patsiendid, kes kasutasid ENFi korduvalt või mitte üldse vs. patsiendid, kes kasutasid ENFi *de novo*). DUET-1 ja DUET-2 uuringute 48. nädala ühendatud analüüs näitas, et etraviriini rühm ületas platseeborühma sõltumata sellest, kas ENFi kasutati *de novo* (p = 0,0199) või mitte (p < 0,0001). Selle analüüsi tulemused ENF-kihi järgi (48. nädala andmed) on näidatud tabelis 4.

Etraviriini rühmas jõudis kliinilise tulemusnäitajani (AIDSina defineeritud haigus ja/või surm) oluliselt vähem patsiente kui platseeborühmas (p = 0,0408).

Tabelis 5 on toodud viroloogilise vastuse (määratletud kui viiruse hulk <50 HIV-1 RNA koopiat/ml) alarühma analüüsi 48. nädala tulemused viiruse alghulga ning CD4 alghulga (ühendatud DUET andmed) põhjal.

Tabel 5. DUET-1 ja DUET-2 ühendatud andmed

Alarühmad	HIV-1 RNA <50 koopiat/ml isikute osakaal 48. nädalal	
	Etraviriin + BR N = 599	Platseebo + BR N = 604
HIV-1 RNA algnäitaja		
< 30 000 koopiat/ml	75,8%	55,7%
≥ 30 000 ja < 100 000 koopiat/ml	61,2%	38,5%
≥ 100 000 koopiat/ml	49,1%	28,1%
CD4 algne hulk (x 10 ⁶ /l)		
< 50	45,1%	21,5%
≥ 50 ja < 200	65,4%	47,6%
≥ 200 ja < 350	73,9%	52,0%
≥ 350	72,4%	50,8%

Märkus: imputeerimine vastavalt TLOVRi algoritmile (TLOVR = *Time to Loss of Virologic Response*, aeg viroloogilise vastuse kadumiseni).

Uuringu alguses määratud genotüüp ja fenotüüp ning viroloogiliste tulemuste analüüsid
 Uuringutes DUET-1 ja DUET-2 seostati kolme või enama järgneva mutatsiooni olemasolu uuringu alguses – V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A ja G190S (etraviriini RAMid) – langenud viroloogilise vastusega etraviriini suhtes (vt tabel 6). Need individuaalsed mutatsioonid tekkisid teiste NNRTI RAMide olemasolul. V179F ei esinenud kunagi ilma mutatsioonita Y181C.

Järeldused, mis puudutavad konkreetsete mutatsioonide või mutatsioonimustrite asjakohasust, täienevad lisaandmetega ning resistentsuse testivastuste analüüsil on soovitatav alati arvestada kehtivate interpretatsioonisüsteemidega.

Tabel 6. Viirusehulgaga < 50 HIV-1 RNA koopiat/ml uuritavate osakaal 48. nädalal etraviriini RAMide algarvu järgi edutu viiruseraviga populatsioonis DUET-1 ja DUET-2 uuringutes

Etraviriini RAMide algne hulk*	Etraviriini rühmad N = 549	
	Korduvalt kasutatud/mittekasutatud ENF	<i>de novo</i> ENF
Kõik vahemikud	63,3% (254/401)	78,4% (109/139)
0	74,1% (117/158)	91,3% (42/46)
1	61,3% (73/119)	80,4% (41/51)
2	64,1% (41/64)	66,7% (18/27)
≥ 3	38,3% (23/60)	53,3% (8/15)
Kõik vahemikud	Platseeborühmad N = 569	
	37,1% (147/396)	64,1% (93/145)

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

Märkus: kõik patsiendid DUET uuringus said taustravi, mis sisaldas darunaviiri/rtv, uuringuarsti valitud NRTId ja vajadusel enfuvirtiidi.

K103N – kõige sagedasem NNRTI mutatsioon uuringu DUET-1 ja DUET-2 alguses – eksisteerimisel üksinda ei olnud määratletud etraviriini suhtes resistentsust põhjustava mutatsioonina. Veel enam, selle mutatsiooni eksisteerimine üksinda ei mõjutanud etraviriinirühma ravivastust. Lisaandmed on vajalikud, tegemaks järeldusi K103N mõju kohta selle eksisteerimisel kombinatsioonis teiste NNRTide mutatsioonidega.

DUET uuringutest saadud andmed viitavad asjaolule, et algse etraviriini EC₅₀ kordne muutus (FC) koos järk-järgult kahanevate ravivastustega täheldatuna üle FC 3 ja FC 13 oli viroloogilist vastusreaktsiooni prognoosivaks faktoriks.

FC alarühmad põhinevad valitud patsiendipopulatsioonidel uuringutes DUET-1 ja DUET-2 ning need pole mõeldud esitama lõplikku kliinilist tundlikkuse määra etraviriini suhtes.

Otsene võrdlus proteaasi inhibiitoritega proteaasi inhibiitoreid varem mittesaanud patsientidel (uuring TMC125-C227)

TMC125-C227 oli esmane, randomiseeritud, aktiivse kontrolliga avatud uuring, kus hinnati etraviriini ohutust ja tõhusust raviskeemis, mis ei ole käesoleva ravimi näidustuseks heaks kiidetud.

TMC125-C227 uuringus manustati etraviriini (N = 59) 2 uurija valitud NRTIga (st ilma ritonaviiriga võimendatud PIta) ning võrreldi uurija valitud PI ja 2 NRTI kombinatsiooniga (N = 57). Uuringu valimisse kuulusid PId varem mittesaanud, kuid NNRTId saanud patsiendid, kellel oli ilmnenud NNRTI resistentsus.

12. nädalal oli viroloogiline vastus suurem kontroll-PI rühmas (–2,2 log₁₀ koopiat/ml alates algväärtusest; n = 53) kui etraviriinirühmas (–1,4 log₁₀ koopiat/ml alates algnäitajast; n = 40). Erinevus ravirühmade vahel oli statistiliselt oluline.

Nendele uuringutulemustele tuginedes ei soovitata etraviriini kasutada kombinatsioonis N(t)RTIdega ainult patsientidel, kellel puhul NNRTId ja N(t)RTId sisaldava raviskeemi viroloogiline vastus oli ebapiisav.

Lapsed

Eelnevalt ravi saanud lapsed (6-aastased kuni alla 18-aastased)

PIANO on ühe rühmaga II faasi uuring, kus hinnati etraviriini farmakokineetikat, ohutust, talutavust ja efektiivsust 101-l eelnevalt retroviirusvastast ravi saanud HIV-1 infektsiooniga 6-aastasel kuni alla 18-aastasel lapsel, kes kaalusid vähemalt 16 kg. Uuringusse võeti patsiente, kes said stabiilset retroviirusvastast ravi, mille puhul viroloogiline vastus oli kadumas, mille kinnituseks oli HIV-1 hulk plasmas ≥ 500 HIV-1 RNA koopiat/ml. Sõelumisel nõuti viiruse tundlikkuse kontrollimist etraviriini suhtes.

Algtasemel oli HIV-1 mediaanhulk plasmas $\geq 3,9 \log_{10}$ HIV-1 RNA koopiat/ml ja CD4 rakkude mediaanarv oli algtasemel 385×10^6 rakku/l.

Tabel 7. Viroloogilised ravivastused (ravikavatsuse analüüs - aeg viroloogilise vastuse kadumiseni (intention to treat – time to loss of virologic response, ITT - TLOVR)), $\log_{10}$ viiruse hulga muutus võrreldes algtasemega (NC = F), ja CD4 osakaal ja rakkude arvu muutus võrreldes algtasemega (NC = F) 24. nädalaks uuringu TMC125-C213 ja DUET uuringute ühendatud andmete põhjal

Uuring Vanus sõeluuringu ajal Ravigrupp	TMC125-C213 6 kuni < 12 aastat ETR N = 41	TMC125-C213 12 kuni < 18 aastat ETR N = 60	TMC125-C213 6 kuni < 18 aastat ETR N = 101	Pooled DUET Studies ≥ 18 aastat ETR N = 599
Viroloogilised parameetrid				
Viiruse hulk < 50 koopiat/ml 24. nädalal, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Viiruse hulk < 400 koopiat/ml 24. nädalal, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
$\geq 1 \log_{10}$ langus võrreldes algtasemega 24. nädalal, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
$\log_{10}$ viiruse hulga (koopiat/ml) muutus algtasemest kuni 24. nädalani, keskmine (standardviga) ja mediaan (vahemik)	-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)
Immunoloogilised parameetrid				
CD4 rakkude arvu muutus võrreldes algtasemega ($\times 10^6$ rakku/l), keskmine (standardviga) ja mediaan (vahemik)	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)
CD4 rakkude osakaalu muutus võrreldes algtasemega, mediaan (vahemik)	4% (-9; 20)	3% (-4; 14)	4% (-9; 20)	3% (-7; 23)

N = uuringus osalejate arv, kelle kohta on andmed; n = jälgimiste arv.

48. nädalal oli 53,5%-l kõigist lastest HIV-1 hulk plasmas selline, mida ei olnud TLOVR algoritmi abil võimalik tuvastada (< 50 HIV-1 RNA koopiat/ml). Laste osakaal, kelle HIV-1 hulk oli < 400 HIV-1 RNA koopiat/ml, oli 63,4%. HIV-1 RNA mediaanhulga muutus algtasemest kuni 48. nädalani oli -1,53 $\log_{10}$ koopiat/ml, ja keskmine CD4 rakkude hulga suurenemine võrreldes algtasemega oli 156×10^6 rakku/l.

Varem ravi saanud lapsed (vanuses 1 aasta kuni vähem kui 6 aastat)

TMC125-C234/IMPAACT P1090 on I/II faasi uuring, milles hinnatakse INTELENCE'i farmakokineetikat, ohutust, talutavust ja efektiivsust 20 retroviirusvastast ravi varem saanud HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 2 aastat kuni vähem kui 6 aastat (kohort I) ja 6 retroviirusvastast ravi varem saanud HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 1 aasta kuni vähem kui 2 aastat (kohort II). III kohorti ei kaasatud ühtegi patsienti (≥ 2 kuud kuni < 1 aasta). Uuringusse kaasati patsiendid, kelle viroloogiliselt ebaõnnestunud retroviirusvastane raviskeem oli kestnud vähemalt 8 nädalat või kellel oli ravi katkestatud pärast vähemalt 4 nädalat ning kellel oli anamneesis viroloogiline ebaõnnestumine retroviirusvastase raviskeemi ajal, kui kinnitatud HIV-1 RNA viirusekoormus oli üle 1000 koopiat/ml, ilma sõeluuringul saadud tõenditeta etraviriini suhtes tekkinud fenotüüpsele resistentsusele.

Tabelis 8 on kokku võetud viroloogilise ravivastuse tulemused uuringus TMC125-C234/IMPAACT P1090.

Tabel 8. Viroloogilised ravivastused (ITT-FDA hetkeseis*) 48. nädalal uuringus TMC125-C234/IMPAACT P1090

	Kohort I ≥ 2 kuni < 6 aastat (N = 20)	Kohort II ≥ 1 kuni < 2 aastat (N = 6)
Ravieelne		
Plasma HIV-1 RNA	4,4 log ₁₀ koopiat/ml	4,4 log ₁₀ koopiat/ml
CD4+ rakkude arvu mediaan Ravieelse CD4+ protsentuaalne mediaan	817,5 × 10 ⁶ rakku/l (27,6%)	1491,5 × 10 ⁶ rakku/l (26,9%)
48. nädal		
Viroloogiline ravivastus (plasma viirusekoormus <400 HIV-1 RNA koopiat/ml)	16/20 (80,0%)	1/6 (16,7%)
Plasma HIV-1 RNA muutuse mediaan 48. nädalaks võrreldes ravieelsega	-2,31 log ₁₀ koopiat/ml	-0,665 log ₁₀ koopiat/ml
CD4+ muutuse mediaan võrreldes ravieelsega	298,5 × 10 ⁶ rakku/l (5,15%)	0 × 10 ⁶ rakku/l (-2,2%)

N=patsientide arv ravirühma kohta.

* Ravikavatsuslik-FDA hetkeseisu lähenemisviis.

Alarühma analüüsid näitasid, et patsientidel vanuses 2 kuni vähem kui 6 aastat oli viroloogiline ravivastus [HIV RNA <400 koopiat/ml] 100,0% [6/6] patsientidel, kes neelasid etraviriini tableti tervena, 100% [4/4] patsientidel, kes võtsid kombinatsioonis nii vedelikus lahustatud etraviriini kui ka etraviriini terveid tablette, ning 60% [6/10] patsientidel, kes võtsid etraviriini vedelikus lahustatult. Neist 4 patsiendist, kellel ei esinenud viroloogilist ravivastust ja kes võtsid etraviriini vedelikus lahustatult, kolmel esines viroloogiline ebaõnnestumine ja probleeme ravi järgimisega, ning üks katkestas ravi enne 48. nädalat ohutusega seotud põhjustel.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada INTELENCE'iga läbi viidud uuringute tulemused inimese immuunpuudulikkuse viiruse infektsiooniga laste ühe või mitme alarühma kohta pediaatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Uuring, milles hinnati etraviriini (200 mg kaks korda ööpäevas) koos teiste retroviirusvastaste ainete 15 rasedal raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal, näitas, et täielik etraviriini ekspositsioon oli raseduse ajal üldiselt suurem ja seondumata etraviriini oma väiksem kui sünnitusjärgsel ajal (vt lõik 5.2). Selles uuringus ei leitud uusi kliiniliselt olulisi ohutusega seotud tulemusi emadele või vastsündinutele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etraviriini farmakokineetilisi omadusi on uuritud tervetel täiskasvanutel ning täiskasvanutel ja lastel, kes on HIV-1 infektsiooni tõttu eelnevalt ravi saanud. Ekspositsioon etraviriinile oli HIV-1 infektsiooniga uuritavatel väiksem (35...50%), võrreldes tervetega.

Tabel 9. Etraviriini 200 mg kaks korda ööpäevas manustatava annuse hinnanguline populatsiooni farmakokineetika HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel (integreeritud andmed III faasi uuringust 48. nädalal)*

Parameeter	Etraviriin 200 mg kaks korda ööpäevas N = 575
AUC _{12h} (ng•h/ml)	
Geomeetriline keskmine ± standardhälve	4522 ±4710
Mediaan (vahemik)	4380 (458...59084)
C _{0h} (ng/ml)	
Geomeetriline keskmine ± standardhälve	297 ±391
Mediaan (vahemik)	298 (2...4852)

* Kõik HIV-1 infektsiooniga osalejad, kes kaasati III faasi kliinilistesse uuringutesse, said osana oma tavapärasest ravist darunaviiri/ritonaviiri annuses 600/100 mg kaks korda ööpäevas. Seetõttu on tabelis toodud farmakokineetiliste parameetrite hinnangud seotud etraviriini farmakokineetiliste parameetrite vähenemisega etraviriini samaaegse manustamise tõttu darunaviiri/ritonaviiriga.

Märkus: HIV-1/IIIB-ga nakatatud MT4 rakkude mediaanne EC₅₀ suhtes kohandatud valkudega seundumine oli *in vitro* = 4 ng/ml.

Imendumine

Etraviriini intravenoosset ravimvormi ei ole ning seetõttu ei ole etraviriini absoluutne biosaadavus teada. Pärast suukaudset manustamist koos toiduga saavutati etraviriini maksimaalne sisaldus plasmas üldjuhul 4 tunniga.

Tervetel ei mõjutanud samaaegne suukaudse ranitidiini või omeprasooli (st ravimite, mis teadaolevalt tõstavad mao pHd) manustamine etraviriini imendumist.

Toidu mõju imendumisele

Etraviriini süsteemne ekspositsioon (AUC) vähenes tühja kõhuga manustamisel 50%, võrreldes söögijärgse manustamisega. Seetõttu tuleks INTELENCE'i võtta pärast sööki.

Jaotumine

Etraviriin on ligikaudu 99,9% ulatuses plasmavalkudele seotud, peamiselt albumiinile (99,6%) ja α₁-happe glükoproteiinile (97,66%...99,02%) *in vitro*. Etraviriini jaotumist on inimestel uuritud vaid plasma suhtes (mitte tserebrospinaalse vedeliku, genitaaltrakti sekreetide suhtes).

Biotransformatsioon

In vitro katsed inimese maksamikrosoomidega (HLMid) viitavad, et etraviriin läbib peamiselt oksüdatiivse metabolismi maksa tsüstokroomi CYP450 (CYP3A) süsteemi vahendusel ning väiksemas ulatuses CYP2C esindajate vahendusel, millele järgneb glükuronidatsioon.

Eritumine

Pärast radiomärgistatud ¹⁴C-etraviriini annust oli väljaheitest ja uriinist sedastatav vastavalt 93,7% ja 1,2% manustatud ¹⁴C-etraviriini annusest. Muutumatul kujul etraviriini osakaal manustatud annusest oli väljaheites 81,2% kuni 86,4%. Väljaheites sedastatud muutumatul kujul etraviriin on tõenäoliselt imendumata toimeaine. Uriinist muutumatul kujul etraviriini ei avastatud. Etraviriini terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes 30...40 tundi.

Patsientide erirühmad

Lapsed (1-aastased kuni alla 18-aastased)

122-l eelnevalt ravi saanud HIV-1 infektsiooniga 1-aastasel kuni alla 18-aastasel lapsel läbi viidud etraviriini farmakokineetika uuringus näidati, et kehakaalule vastavate annuste manustamine andis etraviriini plasmakontsentratsiooni, mis oli võrreldav kontsentratsiooniga, mis saavutati etraviriini 200 mg annuse manustamisel täiskasvanutele kaks korda ööpäevas (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Populatsioonipõhised etraviriini farmakokineetika hinnangud AUC_{12h} ja C_{0h} on kokku võetud alltoodud tabelis.

Tabel 10. Etraviriini farmakokineetilised omadused varem ravi saanud HIV-1 infektsiooniga lastel vanuses 1 aasta kuni vähem kui 18 aastat (TMC125-C234/IMPAACT P1090 [48 nädala analüüs, intensiivne FK] ja PIANO [48 nädala analüüs, populatsiooni FK])

Vanusevahemik (aastad)	≥1 aasta kuni < 2 aastat (kohort II)	≥2 aastat kuni < 6 aastat (kohort I)	6 aastat kuni < 18 aastat
Parameeter	Etraviriin N = 6	Etraviriin N = 15	Etraviriin N = 101
AUC _{12h} (ng•h/ml)			
Geomeetriline keskmine ± standardhälve	3328 ± 3138	3824 ± 3613	3729 ± 4305
Mediaan (vahemik)	3390 (1148...9989)	3709 (1221...12 999)	4560 (62...28 865)
C _{0h} (ng/ml)			
Geomeetriline keskmine ± standardhälve	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
Mediaan (vahemik)	147 (0 ^a ...503)	180 (54...908)	287 (2...2276)

^a Ühel II kohordi patsiendil oli etraviriini annustamiseelne kontsentratsioon allpool määramispiiri intensiivse FK visiidiil.

Eakad

HIV-infektsiooniga patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüs on näidanud, et etraviriini farmakokineetika ei ole eri vanuses (18 kuni 77 aastat, nende seas 6 osalejat olid vanuses 65 ja vanemad) oluliselt erinev (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Sugu

Meeste ja naiste vahel ei ole olulisi farmakokineetilisi erinevusi täheldatud. Uuringutesse kaasati piiratud arv naisi.

Rass

Etraviriini populatsiooni farmakokineetika analüüs HIV-infektsiooniga patsientidel ei näidanud veenvat erinevust etraviriini AUC osas heledanahaliste, latiinode ega mustanahaliste vahel. Teistel rassidel ei ole farmakokineetikat piisavalt uuritud.

Maksakahjustus

Etraviriin metaboliseeritakse ja eritatakse peamiselt maksa kaudu. Uuringus, kus võrreldi kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A) 8 patsienti 8 sobitatud kontrolliga ning 8 mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klass B) patsienti 8 sobitatud kontrolliga, jäi etraviriini mitme annuse farmakokineetiline dispositsioon muutumatuks. Siiski ei ole seondumata ravimi kontsentratsioone hinnatud. Võib eeldada ekspositsiooni suurenemist seondumata ravimile. Mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul ei soovitata annust kohandada, kuid on vajalik ettevaatus. INTELENCE'i ei ole raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) uuritud ja seetõttu ei soovitata kasutada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kaasuv B- ja/või C-hepatiidi viirusinfektsioon

Uuringute DUET-1 ja DUET-2 populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas B- ja/või C-hepatiidiga HIV-1 infektsiooniga patsientidel etraviriini kliirensi langust (mille tagajärjel on võimalik ekspositsiooni suurenemine ja ohutusprofiili muutumine). Silmas pidades piiratud teadaolevaid

andmeid kaasuva B- ja/või C-hepatiidiga patsientidel tuleb nendel patsientidel INTELENCE'i kasutada erilise ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole etraviriini farmakokineetikat uuritud. Massitasakaalu uuringus radioaktiivse ^{14}C -etraviriiniga leiti, et < 1,2% manustatud etraviriini annusest eritatakse uriiniga. Uriinis ei sedastatud muutumatul kujul ravimit, mistõttu on neerukahjustuse oodatav mõju etraviriini eliminatsioonile minimaalne. Etraviriin on suurel määral plasmavalkudega seonduv ning seetõttu ei ole olulisel määral eemaldatav hemo- või peritoneaaldialüüsi teel (vt lõik 4.2).

Rasedus ja sünnitusjärgne aeg

Uuringus TMC114HIV3015 hinnati 200 mg etraviriini kaks korda ööpäevas koos teiste retroviirusvastaste ravimitega 15 rasedal raseduse teisel ja kolmandal trimestril ning sünnitusjärgsel ajal. Täielik etraviriini ekspositsioon pärast 200 mg etraviriini manustamist kaks korda ööpäevas retroviirusvastase ravi skeemis oli üldiselt suurem raseduse ajal võrreldes sünnitusjärgse ajaga (vt tabel 11). Erinevused olid vähem väljendunud seondumata etraviriini ekspositsioonis. Naistel, kes said 200 mg etraviriini kaks korda ööpäevas, olid sünnitusjärgse ajaga võrreldes raseduse ajal kõrgemad keskmised $C_{\max}$, $\text{AUC}_{12\text{h}}$ ja $C_{\min}$ väärtused. Teise ja kolmanda trimestri keskmised väärtused olid nendes parameetrites omavahel võrreldavad.

Tabel 11. Täieliku etraviriini farmakokineetilised tulemused pärast 200 mg etraviriini manustamist kaks korda ööpäevas retroviirusvastases raviskeemis raseduse teise trimestri, kolmanda trimestri ajal ja sünnitusjärgsel ajal.

Etraviriini farmakokineetika Keskmine $\pm$ standardhälve (mediaan)	Etraviriin 200 mg kaks korda ööpäevas sünnitusjärgne aeg N = 10	Etraviriin 200 mg kaks korda ööpäevas 2. trimester N = 13	Etraviriin 200 mg kaks korda ööpäevas 3. trimester N = 10 ^a
$C_{\min}$, ng/ml	269 $\pm$ 182 (284)	383 $\pm$ 210 (346)	349 $\pm$ 103 (371)
$C_{\max}$, ng/ml	569 $\pm$ 261 (528)	774 $\pm$ 300 (828)	785 $\pm$ 238 (694)
$\text{AUC}_{12\text{h}}$, h*ng/ml	5004 $\pm$ 2521 (5246)	6617 $\pm$ 2766 (6836)	6846 $\pm$ 1482 (6028)

^a n = 9 $\text{AUC}_{12\text{h}}$ jaoks

Iga isik oli iseenda kontrolliks ja isikutevahelise võrdlusega olid täieliku etraviriini $C_{\min}$, $C_{\max}$ ja $\text{AUC}_{12\text{h}}$ väärtused raseduse teise trimestri ajal vastavalt 1,2, 1,4 ja 1,4 korda kõrgemad kui sünnitusjärgsel ajal. Raseduse kolmanda trimestri ajal olid need väärtused vastavalt 1,1, 1,4 ja 1,2 korda kõrgemad kui sünnitusjärgsel ajal.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilisi loomkatseid on etraviriiniga tehtud hiirtel, rottidel, küülikutel ja koertel. Hiirtel olid sihtorganid maks ja hüübimissüsteem. Hemorraagilist kardiomüopaatiat täheldati vaid isashiirtel ning see arvati olevat tekkinud sekundaarsena K-vitamiini puudusest tingitud raskele koagulopaatialle. Rottidel olid sihtorganid maks, kilpnääre ja hüübimissüsteem. Hiirtel oli ekspositsioon samaväärne inimeste sama näitajaga, kuid rottidel väiksem kui soovitatud annuse puhul saavutatud kliiniline ekspositsioon. Koertel täheldati muutusi maksas ja sapipõies ligikaudu 8 korda suurema ekspositsiooni puhul kui inimeste ekspositsioon, mida täheldati soovitatud annuste juures (200 mg kaks korda ööpäevas).

Rottidel tehtud uuringutes ei täheldatud mõju paaritumisele või viljakusele ekspositsiooniväärtustel, mis vastasid inimesele kliiniliselt soovitatud annuste puhul. Etraviriiniga ei täheldatud rottidel ja küülikutel teratogeensust ekspositsioonide puhul, mis vastas inimesele kliiniliselt soovitatud annuste puhustele ekspositsioonidele. Etraviriinil ei olnud mõju järeltulijate arengule laktatsiooni ajal ega selle järel, kui emaslooma ekspositsioon oli inimesele soovitatud kliinilise annuse juures täheldatuga samaväärne.

Etraviriinil ei olnud kartsinogeenset toimet rottidele ja isastele hiirtele. Emastel hiirtel täheldati hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide arvu suurenemist. Emastel hiirtel täheldatud hepatotsellulaarseid leide peetakse üldiselt närilistele spetsiifilisteks, maksaensüümide induktiooniga seostuvateks, ja nende tähtsus inimestele on piiratud. Suurimates testitud annustes oli etraviriini süsteemne ekspositsioon (AUC põhjal) 0,6-kordne (hiirtel) või 0,2- kuni 0,7-kordne (rottidel), võrreldes inimestel soovitatava raviannuse juures (200 mg kaks korda ööpäevas) täheldatuga. *In vitro* ja *in vivo* uuringud etraviriiniga ei viidanud mutageensusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

INTELENCE 25 mg tabletid

Hüpromelloos
Mikrokristalliline tselluloos
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat
Laktoosmonohüdraat

INTELENCE 100 mg tabletid

Hüpromelloos
Mikrokristalliline tselluloos
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat
Laktoosmonohüdraat

INTELENCE 200 mg tabletid

Hüpromelloos
Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga
Mikrokristalliline tselluloos
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

INTELENCE 25 mg tabletid

2 aastat.
8 nädalat pärast pudeli avamist.

INTELENCE 100 mg tabletid

2 aastat.

INTELENCE 200 mg tabletid

2 aastat.

6 nädalat pärast pudeli avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpudelis ja hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult. Ärge võtke kuivatusainepakikesi pudelist välja.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

INTELENCE 25 mg tabletid

Pudel on suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) plastpudel, mis sisaldab 120 tabletti ja 2 kuivatusainepakikest ning on varustatud polüpropüleenist (PP) lapsekindla korgiga. Igas kartongkarbis on üks pudel.

INTELENCE 100 mg tabletid

Pudel on suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) plastpudel, mis sisaldab 120 tabletti ja 3 desikandi pakikest ning on varustatud polüpropüleenist (PP) lapsekindla korgiga. Igas kartongkarbis on üks pudel.

INTELENCE 200 mg tabletid

Pudel on suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) plastpudel, mis sisaldab 60 tabletti ja 3 desikandi pakikest ning on varustatud polüpropüleenist (PP) lapsekindla korgiga. Igas kartongkarbis on üks pudel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Patsiendid, kes ei saa tabletti/tablette tervena neelata võivad tableti(d) klaasitäies vees dispergeerida. Patsienti tuleb järgmiselt juhendada:

- asetage tablett/tabletid 5 ml (1 teelusikatäiesse) vette või vähemalt sellisesse kogusesse vedelikku, mis kataks kogu tableti,
- segage hoolikalt, kuni vesi muutub piimjaks,
- soovi korral võib lisada veel vett või ka apelsinimahla või piima (patsiendid ei tohi panna tablette apelsinimahla või piima sisse enne vee lisamist),
- saadud segu tuleb kohe ära juua,
- seejärel tuleb klaasi mitu korda vee, apelsinimahla või piimaga loputada ja loputamiseks kasutatud vedelik iga kord täielikult ära juua, olla kindel kogu annuse manustamises.

Vedelikus lahustatud INTELENCE'i tablett/tabletid tuleb võtta enne teisi retroviirusvastaseid vedelikke, mida võib vaja olla samaaegselt võtta.

Patsienti ja/või tema hooldajat tuleb juhendada, et ta/nad pöörduks(id) ravimit määranud arsti poole, kui patsient ei ole võimeline alla neelama kogu vedelikus lahustatud annust (vt lõik 4.4).

Soojade (> 40 °C) või karboniseeritud jookide kasutamist tuleb vältida.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 28. august 2008
Viimane müügi loa uuendamise kuupäev: 23. august 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

INTELENCE 25 mg tabletid
etravirinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg etraviriini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisateavet leiate pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

120 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni
Mitte kasutada pärast 8 nädala möödumist pudeli esmasest avamisest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis ja hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult. Ärge võtke kuivatusainepakikesi pudelist välja.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/468/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

intenance 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

INTELENCE 25 mg tabletid
etravirinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg etraviriini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

120 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis ja hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/468/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

INTELENCE 100 mg tabletid
etravirinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg etraviriini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisateavet leiate pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

120 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis ja hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult. Ärge võtke kuivatusainepakikesi pudelist välja.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/468/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

intenance 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

INTELENCE 100 mg tabletid
etravirinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg etraviriini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

120 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis ja hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/468/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

INTELENCE 200 mg tabletid
etravirinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 200 mg etraviriini.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni
Mitte kasutada pärast 6 nädala möödumist pudeli esmasest avamisest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis ja hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult. Ärge võtke kuivatusainepakikesi pudelist välja.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/468/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

intenance 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

INTELENCE 200 mg tabletid
etravirinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 200 mg etraviriini.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis ja hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/468/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

INTELENCE 25 mg tabletid etraviriin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on INTELENCE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne INTELENCE'i võtmist
3. Kuidas INTELENCE'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas INTELENCE'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on INTELENCE ja milleks seda kasutatakse

INTELENCE sisaldab toimeainena etraviriini. INTELENCE kuulub HIV-vastaste ravimite rühma nimetusega mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId).

INTELENCE on ravim, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) põhjustatud infektsiooni raviks. INTELENCE vähendab teie organismis HIV hulka. Selle tulemusel paraneb teie immuunsüsteem, mis vähendab võimalust HIV-infektsiooniga seostatavate haiguste tekkeks.

INTELENCE'i kasutatakse kombinatsioonis teiste HIV-vastaste ravimitega täiskasvanutel ja 2-aastastel ning vanematel lastel, kellel on HIV-nakkus ja kes on juba saanud teisi HIV-vastaseid ravimeid.

Teie arst arutab koos teiega läbi, milline ravimite kombinatsioon sobib teile kõige paremini.

2. Mida on vaja teada enne INTELENCE'i võtmist

INTELENCE'i ei tohi võtta

- kui olete etraviriini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtate elbasviiri/grasopreviiri (C-hepatiidi infektsiooni ravim).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne INTELENCE'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

INTELENCE ei ravi HIV-infektsioonist terveks, vaid on osa ravist, millega vähendatakse viiruse hulka veres.

Eakad

INTELENCE'i on kasutatud vaid piiratud arvul 65-aastastel ja vanematel. Kui kuulute sellesse vanuserühma, peate INTELENCE'i kasutamist arutama oma arstiga.

Kehakaal ja suurenenud vere lipiidide- ja glükoosisisaldus

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiidisisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Luu probleemid

Mõnedel kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võib areneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus ja -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiskõhatused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige sellest oma arsti.

Rääkige oma seisundist arstile

Tutvuge kindlasti alltoodud punktidega ning öelge oma arstile, kui need kehtivad teie kohta.

- Öelge oma arstile, kui teil tekib **nahalööve**. Tavaliselt tekib nahalööve peagi pärast HIV-viiruse vastase ravi alustamist INTELENCE'iga ning kaob sageli 1 kuni 2 nädalaga, seda ka siis, kui ravi jätkata. Harva võib teil ravi ajal INTELENCE'iga esineda raske nahalööve koos villidega või naha ketendamisega, eeskätt suu või silmade ümbruses, või ülitundlikkusreaktsioon (allergiline reaktsioon, sh nahalööve ja palavik, aga ka näo, keele või kõri turse, hingamis- või neelamisraskus), mis võib olla potentsiaalselt eluohtlik. Palun pöörduge kohe oma arsti poole, kui teil tekivad need sümptomid. Arst nõustab teid, kuidas haigussümptomite korral toimida ning kas INTELENCE-ravi tuleb lõpetada. Kui te olete ravi lõpetanud ülitundlikkusreaktsiooni tõttu, ei tohi te ravi INTELENCE'iga uuesti alustada.
- Öelge oma arstile, kui teil on või on olnud **probleeme maksaga** (nt B- ja/või C-hepatiit). Võib-olla peab arst teie maksahaiguse tõsidust hindama, enne kui otsustab, kas saate INTELENCE'i võtta.
- Öelge oma arstile kohe, kui märkate endal **infektsiooni sümptomeid**. Osadel kaugelearenenud HIV-infektsiooniga või varasemate oportunistlike infektsioonidega patsientidel võivad peagi pärast HIV-vastase ravi algust tekkida varasema infektsiooni põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid tekivad keha immuunvastuse paranemise tõttu, võimaldades organismil võidelda infektsioonide vastu, mis võivad olla olnud olemas, kuid mille sümptomid pole kliiniliselt avaldunud.
- Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest kohe arsti, et saada vajalikku ravi.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 2-aastastele ja alla 10 kg kehakaaluga lastele, sest võimalik kasulikkus ja riskid ei ole neil kindlaks tehtud.

Muud ravimid ja INTELENCE

INTELENCE võib anda koostoimeid teiste ravimitega. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Enamikul juhtudel saab INTELENCE'i kombineerida teistesse klassidesse kuuluvate HIV-vastaste ravimitega.

Kõiki kombinatsioone siiski ei soovitata. Muudel juhtudel võib olla vajalik teid sagedamini jälgida ja/või ravimi annust kohandada. Seetõttu öelge alati oma arstile, milliseid teisi HIV-vastaseid ravimeid võtate. Peale selle on oluline, et loete hoolega läbi nende ravimitega kaasasolevad pakendi infolehed. Järgige hoolega oma arsti juhiseid selles osas, milliseid ravimeid võib kombineerida.

INTELENCE'i ei soovitata manustada järgmiste ravimitega:

- tipranaviir/ritonaviir, efavirens, nevirapiin, rilpiviriin, indinaviir, atasanaviir/kobitsistaat, darunaviir/kobitsistaat (HIV-vastased ravimid);
- karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin (krambihooge ennetavad ravimid);
- rifampitsiin, kuna see on vastunäidustatud kombinatsioonis võimendatud proteaasi inhibiitoritega, ja rifapentiin (teatud infektsioonide, nt tuberkuloosi vastased ravimid);
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid (depressiooni ravis kasutatavad taimsed preparaadid);
- daklatasviir (C-hepatiidi infektsiooni ravim).

Kui võtate eelpool loetletud ravimeid, küsige nõu oma arstilt.

INTELENCE'i või teiste ravimite toime võib muutuda, kui võtate INTELENCE'i koos allpool loetletud ravimitega. Mõnede ravimite annuseid võib olla vajalik muuta, sest kasutamine kombinatsioonis INTELENCE'iga võib mõjutada nende ravitoimet või kõrvaltoimeid. Öelge oma arstile, kui võtate järgmisi ravimeid:

- dolutegraviir, maravirok, amprenaviir/ritonaviir ja fosamprenaviir/ritonaviir (HIV-vastane ravim);
- amiodaroon, bepridiil, digoksiin, disopüramiid, flekainiid, lidokaiin, meksiletiin, propafenoon ja kinidiin (teatud südamehaiguste, nt südame töö häirete ravimid);
- varfariin (ravim, mida kasutatakse vere vedeldamiseks). Arst peab teie verd kontrollima;
- flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool (seeninfektsioonide vastased ravimid);
- klaritromütsiin, rifabutiin (antibiootikumid);
- artemeeter/lumefantriin (malaariavastased ravimid);
- diasepaam (unehäirete ja/või ärevuse ravimid);
- deksametasoon (kortikosteroid, mida kasutatakse erinevate haiguste puhul, nagu põletik ja allergilised reaktsioonid);
- atorvastatiin, fluvastatiin, lovastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin (kolesterooli alandavad ravimid);
- tsüklosporiin, sirolimus, takrolimus (immunosupressandid – ravimid, mida kasutatakse teie immuunsüsteemi pärssimiseks);
- sildenafil, vardenafiil, tadalafil (erektsioonihäirete ravis ja/või pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni puhul kasutatavad ravimid);
- klopidoogreel (ravim, mis hoiab ära verehüüvete moodustumist).

Rasedus ja imetamine

Öelge oma arstile kohe, kui peaksite rasestuma. Rasedad ei tohi INTELENCE'i võtta, kui arst ei ole nii spetsiaalselt määranud.

Kuna rinnapiimaga toidetud lastel võib esineda kõrvaltoimeid, ei ole naistel soovitatav INTELENCE'i kasutamise ajal imetada.

HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui te peale ravimi manustamist tunnete unisust või peapööritust.

INTELENCE sisaldab laktoosi

INTELENCE'i tabletid sisaldavad laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (laktoosi), peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

INTELENCE sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas INTELENCE'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kasutamine täiskasvanutel

Täiskasvanutele võivad paremini sobida selle ravimi teised ravimvormid.

INTELENCE'i soovitatav annus on 200 mg kaks korda ööpäevas.

Võtke hommikuti pärast sööki kaks 100-milligrammist INTELENCE'i tabletti.

Õhtuti võtke pärast sööki kaks 100-milligrammist INTELENCE'i tabletti.

Kasutamine 2-aastastel ning vanematel lastel ja noorukitel, kes kaaluvad vähemalt 10 kg

Arst määrab õige annuse lapse kehakaalu alusel.

Arst teavitab teid täpselt, kui palju INTELENCE'i laps võtma peab.

INTELENCE kasutusjuhend kõigile

Oluline on, et võtate INTELENCE'i pärast sööki. Kui võtate INTELENCE'i tühja kõhuga, imendub vaid pool INTELENCE'i toimeainest. Järgige oma arsti juhiseid selles osas, millist toitu te INTELENCE'i võtmise ajal sööma peaks.

Neelake INTELENCE'i tablett/tabletid alla tervena ühe klaasi vee abil. Ärge näridge tabletti/tablette katki. Tableti saab jagada kaheks võrdseks annuseks.

Kui te ei ole võimeline INTELENCE'i tabletti/tablette tervena alla neelama, võite te toimida järgnevalt:

- pange tablett/tabletid 5 ml (1 teelusikatäie) vee sisse või vähemalt sellisesse kogusesse vedelikku, mis kataks kogu tableti,
- segage hoollega ligikaudu 1 minuti jooksul, kuni vesi muutub piimjaks,
- soovi korral võib lisada veel kuni 30 ml (kaks supilusikatäit) vett või ka apelsinimahla või piima (tablette ei tohi panna otse apelsinimahla või piima sisse),
- jooge saadud segu kohe ära,
- loputage klaasi mitu korda vee, apelsinimahla või piimaga ja jooge loputamiseks kasutatud vedelik iga kord täielikult ära, et olla kindel kogu annuse manustamises.

Kui te segate INTELENCE'i tableti/tabletid vedelikuga, võtke see ravim sisse esimesena, enne teisi vedelaid HIV-vastaseid ravimeid, mida teil on vaja võtta samaaegselt.

Pöörduge oma arsti poole, kui te ei suuda neelata kogu vedelikuga segatud annust.

Kui teie lapsel on vaja võtta INTELENCE'i tablett(e) vedelikuga segatult, on väga tähtis, et ta võtaks korraga kogu annuse, nii et organismi jõuab õige kogus ravimit. Kui korraga ei võeta kogu annust, suurendab see riski, et viirus muutub resistentseks. Kui teie laps ei suuda neelata kogu vedelikuga segatud annust, pöörduge palun oma arsti poole, sest ta võib kaaluda mõne teise ravimi kasutamist teie lapse raviks.

Soojade (40 °C ja rohkem) või karboniseeritud jookide kasutamist tuleb INTELENCE'i tablet(t)i(de) võtmise ajal vältida.

Kuidas lastekindlat korki eemaldada



Plastpudelil on lastekindel kork, mille saab avada järgmiselt:

- Suruge korki allapoole ja keerake seda samal ajal vastupäeva.
- Võtke lahtikeeratud kork ära.

Kui te võtate INTELENCE'i rohkem kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga. INTELENCE'i kõige sagedamad kõrvaltoimed on lööve, kõhulahtisus, iiveldus ja peavalu (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Kui te unustate INTELENCE'i tablette võtta

Kui märkate unustamist **kuue tunni jooksul tavalisest INTELENCE'i võtmise ajast**, peate tableti nii kiiresti kui võimalik sisse võtma. Võtke tablette alati pärast sööki. Võtke järgmine annus nagu tavaliselt. Kui unustamisest on **möödunud enam kui kuus tundi**, jätke see annus vahele ning jätkake järgmise tavalise tableti võtmise korraga. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate 4 tunni jooksul pärast INTELENCE'i võtmist, võtke veel üks annus pärast sööki. Kui te oksendate pärast 4 tunni möödumist INTELENCE'i võtmisest, siis te ei pea teist annust võtma, kuni saabub aeg järgmise regulaarse ettenähtud annuse manustamiseks.

Kui te ei ole kindel, mida teha, kui teil on annus vahele jäänud või te oksendate, võtke ühendust oma arstiga.

Ärge lõpetage INTELENCE'i võtmist, kui ei ole eelnevalt oma arstiga nõu pidanud.

HIV-ravi võib teie enesetunnet parandada. Ärge lõpetage INTELENCE'i ega teiste HIV-vastaste ravimite võtmist ka siis, kui teie enesetunne on paranenud. Sel juhul on oht, et viirus muutub ravi suhtes resistentseks. Rääkige sellest esmalt oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

INTELENCE'iga seotud kõrvaltoimete esinemissagedused on esitatud allpool.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida enam kui 1 kasutajal 10-st)

- nahalööve. Nahalööve on tavaliselt kerge kuni keskmise raskusega. Harvadel juhtudel on teatatud väga tõsisest nahalööbest, mis võib olla potentsiaalselt eluohtlik. Seetõttu on oluline oma arstiga kohe ühendust võtta, kui teil peaks tekkima nahalööve. Arst nõustab teid, kuidas haigussümptomite korral toimida ning kas INTELENCE-ravi tuleb lõpetada;
- peavalu;
- kõhulahtisus, iiveldus.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st)

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus);
- suhkurtõbi, söögiisu langus;
- ärevus, unisus, unetus, unehäired;
- valu või „sipelgate jooksu“ tunne kätes ja jalgades, tuimus, nahatundlikkuse kadu, mälukaotus, väsimus;
- nägemise hägustumine;
- neerupuudulikkus, kõrge vererõhk, südameinfarkt, hingeldus füüsilisel pingutusel;

- oksendamine, kõrvetised, kõhuvalu, pingetunne kõhus, maopõletik, puhitus, kõhukinnisus, suupõletik, suukuivus;
- õine higistamine, sügelemine, nahakuivus;
- Mõnede vererakkude väärtuste või verevalemi muutus. Neid muutusi võib märgata vere- ja/või uriinianalüüside tulemustes. Teie arst selgitab neid teile. Näiteks: punavereliblede arvu langus.

Aeg-ajalt tekkivad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st)

- valgevereliblede arvu langus;
- infektsiooni sümptomid (näiteks suurenenud lümfisõlmed ja palavik);
- tavatud unenäod, segasus, desorientatsioon, närvilisus, hirmunenäod;
- uimasus, värimad, minestamine, krampid, tähelepanuhäire;
- pearinglus, loidus;
- stenokardia, südame rütmihäired;
- hingamisraskused;
- okserefleks, kõhunäärmepõletik, vere oksendamine;
- maksaprobleemid, näiteks hepatiit, suurenenud maks;
- liigne higistamine, näo- ja/või kõriturse;
- rinnanäärmete suurenemine meestel.

Harva tekkivad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 1000-st)

- insult;
- raske nahalööve koos villidega või naha ketendamisega, eeskätt suu või silmade ümbruses; see võib esineda lastel ja noorukitel sagedamini kui täiskasvanutel.

Väga harva tekkivad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10 000-st)

- rasked ülitundlikkusreaktsioonid, mida iseloomustab nahalööve, millega kaasneb palavik ja elundite põletik, näiteks hepatiit.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas INTELENCE'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kartongkarbile ja pudelile pärast „kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Mitte kasutada pärast 8 nädala möödumist pudeli esmasest avamisest.

INTELENCE'i tablette tuleb hoida originaalpudelis ja hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult. Pudelil on 2 väikest pakikest (kuivatusaine), et tablette kuivana hoida. Need pakikesed tuleb hoida kogu aeg pudelis ning neid ei tohi süüa.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida INTELENCE sisaldab

- Toimeaine on etraviriin. Iga INTELENCE'i tablett sisaldab 25 mg etraviriini.
- Abiained on hüpromelloos, mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat ja laktoos (monohüdraadina).

Kuidas INTELENCE välja näeb ja pakendi sisu

See ravim on müügil valgete kuni valkjate ovaalsete, poolitusjoonega tablettidena, mille ühel küljel on märgis "TMC". Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Plastpudel 120 tableti ja 2 pakikesega, mille abil hoitakse tabletid kuivad.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

INTELENCE 100 mg tabletid etraviriin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on INTELENCE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne INTELENCE'i võtmist
3. Kuidas INTELENCE'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas INTELENCE'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on INTELENCE ja milleks seda kasutatakse

INTELENCE sisaldab toimeainena etraviriini. INTELENCE kuulub HIV-vastaste ravimite rühma nimetusega mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId).

INTELENCE on ravim, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) põhjustatud infektsiooni raviks. INTELENCE vähendab teie organismis HIV hulka. Selle tulemusel paraneb teie immuunsüsteem, mis vähendab võimalust HIV-infektsiooniga seostatavate haiguste tekkeks.

INTELENCE'i kasutatakse kombinatsioonis teiste HIV-vastaste ravimitega täiskasvanutel ja 2-aastastel ning vanematel lastel, kellel on HIV-nakkus ja kes on juba saanud teisi HIV-vastaseid ravimeid.

Teie arst arutab koos teiega läbi, milline ravimite kombinatsioon sobib teile kõige paremini.

2. Mida on vaja teada enne INTELENCE'i võtmist

INTELENCE'i ei tohi võtta

- kui olete etraviriini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtate elbasviiri/grasopreviiri (C-hepatiidi infektsiooni ravim).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne INTELENCE'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

INTELENCE ei ravi HIV-infektsioonist terveks, vaid on osa ravist, millega vähendatakse viiruse hulka veres.

Eakad

INTELENCE'i on kasutatud vaid piiratud arvul 65-aastastel ja vanematel. Kui kuulute sellesse vanuserühma, peate INTELENCE'i kasutamist arutama oma arstiga.

Kehakaal ja suurenenud vere lipiidide- ja glükoosisisaldus

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiidisisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Luuprobleemid

Mõnedel kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võib areneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus ja -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiskärsed. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige sellest oma arsti.

Rääkige oma seisundist arstile

Tutvuge kindlasti alltoodud punktidega ning öelge oma arstile, kui need kehtivad teie kohta.

- Öelge oma arstile, kui teil tekib **nahalööve**. Tavaliselt tekib nahalööve peagi pärast HIV-viiruse vastase ravi alustamist INTELENCE'iga ning kaob sageli 1 kuni 2 nädalaga, seda ka siis, kui ravi jätkata. Harva võib teil ravi ajal INTELENCE'iga esineda raske nahalööve koos villidega või naha ketendamisega, eeskätt suu või silmade ümbruses, või ülitundlikkusreaktsioon (allergiline reaktsioon, sh nahalööve ja palavik, aga ka näo, keele või kõri turse, hingamis- või neelamisraskus), mis võib olla potentsiaalselt eluohtlik. Palun pöörduge kohe oma arsti poole, kui teil tekivad need sümptomid. Arst nõustab teid, kuidas haigussümptomite korral toimida ning kas INTELENCE-ravi tuleb lõpetada. Kui te olete ravi lõpetanud ülitundlikkusreaktsiooni tõttu, ei tohi te ravi INTELENCE'iga uuesti alustada.
- Öelge oma arstile, kui teil on või on olnud **probleeme maksaga** (nt B- ja/või C-hepatiit). Võib-olla peab arst teie maksahaiguse tõsidust hindama, enne kui otsustab, kas saate INTELENCE'i võtta.
- Öelge oma arstile kohe, kui märkate endal **infektsiooni sümptomeid**. Osadel kaugelearenenud HIV-infektsiooniga või varasemate oportunistlike infektsioonidega patsientidel võivad peagi pärast HIV-vastase ravi algust tekkida varasema infektsiooni põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid tekivad keha immuunvastuse paranemise tõttu, võimaldades organismil võidelda infektsioonide vastu, mis võivad olla olnud olemas, kuid mille sümptomid pole kliiniliselt avaldunud.
- Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest kohe arsti, et saada vajalikku ravi.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 2-aastastele ja alla 10 kg kehakaaluga lastele, sest võimalik kasulikkus ja riskid ei ole neil kindlaks tehtud.

Muud ravimid ja INTELENCE

INTELENCE võib anda koostoimeid teiste ravimitega. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Enamikul juhtudel saab INTELENCE'i kombineerida teistesse klassidesse kuuluvate HIV-vastaste ravimitega.

Kõiki kombinatsioone siiski ei soovitata. Muudel juhtudel võib olla vajalik teid sagedamini jälgida ja/või ravimi annust kohandada. Seetõttu öelge alati oma arstile, milliseid teisi HIV-vastaseid ravimeid võtate. Peale selle on oluline, et loete hoolega läbi nende ravimitega kaasasolevad pakendi infolehed. Järgige hoolega oma arsti juhiseid selles osas, milliseid ravimeid võib kombineerida.

INTELENCE'i ei soovitata manustada järgmiste ravimitega:

- tipranaviir/ritonaviir, efavirens, nevirapiin, rilpiviriin, indinaviir, atasanaviir/kobitsistaat, darunaviir/kobitsistaat (HIV-vastased ravimid);
- karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin (krambihooge ennetavad ravimid);
- rifampitsiin, kuna see on vastunäidustatud kombinatsioonis võimendatud proteaasi inhibiitoritega, ja rifapentiin (teatud infektsioonide, nt tuberkuloosi vastased ravimid);
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid (depressiooni ravis kasutatavad taimsed preparaadid);
- daklatasviir (C-hepatiidi infektsiooni ravim).

Kui võtate eelpool loetletud ravimeid, küsige nõu oma arstilt.

INTELENCE'i või teiste ravimite toime võib muutuda, kui võtate INTELENCE'i koos allpool loetletud ravimitega. Mõnede ravimite annuseid võib olla vajalik muuta, sest kasutamine kombinatsioonis INTELENCE'iga võib mõjutada nende ravitoimet või kõrvaltoimeid. Öelge oma arstile, kui võtate järgmisi ravimeid:

- dolutegraviir, maravirok, amprenaviir/ritonaviir ja fosamprenaviir/ritonaviir (HIV-vastane ravim);
- amiodaroon, bepridiil, digoksiin, disopüramiid, flekainiid, lidokaiin, meksiletiin, propafenoon ja kinidiin (teatud südamehaiguste, nt südame töö häirete ravimid);
- varfariin (ravim, mida kasutatakse vere vedeldamiseks). Arst peab teie verd kontrollima;
- flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool (seeninfektsioonide vastased ravimid);
- klaritromütsiin, rifabutiin (antibiootikumid);
- artemeeter/lumefantriin (malaariavastased ravimid);
- diasepaam (unehäirete ja/või ärevuse ravimid);
- deksametasoon (kortikosteroid, mida kasutatakse erinevate haiguste puhul, nagu põletik ja allergilised reaktsioonid);
- atorvastatiin, fluvastatiin, lovastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin (kolesterooli alandavad ravimid);
- tsüklosporiin, sirolimus, takrolimus (immunosupressandid – ravimid, mida kasutatakse teie immuunsüsteemi pärssimiseks);
- sildenafil, vardenafiil, tadalafil (erektsioonihäirete ravis ja/või pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni puhul kasutatavad ravimid);
- klopidoogreel (ravim, mis hoiab ära verehüüvete moodustumist).

Rasedus ja imetamine

Öelge oma arstile kohe, kui peaksite rasestuma. Rasedad ei tohi INTELENCE'i võtta, kui arst ei ole nii spetsiaalselt määranud.

Kuna rinnapiimaga toidetud lastel võib esineda kõrvaltoimeid, ei ole naistel soovitatav INTELENCE'i kasutamise ajal imetada.

HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui te peale ravimi manustamist tunnete unisust või peapööritust.

INTELENCE sisaldab laktoosi

INTELENCE'i tabletid sisaldavad laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (laktoosi), peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

INTELENCE sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas INTELENCE'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kasutamine täiskasvanutel

INTELENCE'i soovitatav annus on kaks tabletti kaks korda ööpäevas.

Võtke hommikuti pärast sööki kaks 100-milligrammist INTELENCE'i tabletti.

Õhtuti võtke pärast sööki kaks 100-milligrammist INTELENCE'i tabletti.

Kasutamine 2-aastastel ning vanematel lastel ja noorukitel, kes kaaluvad vähemalt 10 kg

Arst määrab õige annuse lapse kehakaalu alusel.

Arst teavitab teid täpselt, kui palju INTELENCE'i laps võtma peab.

INTELENCE kasutusjuhend kõigile

Oluline on, et võtate INTELENCE'i pärast sööki. Kui võtate INTELENCE'i tühja kõhuga, imendub vaid pool INTELENCE'i toimeainest. Järgige oma arsti juhiseid selles osas, millist toitu te INTELENCE'i võtmise ajal sööma peaks.

Neelake INTELENCE'i tablett/tabletid alla tervena ühe klaasi vee abil. Ärge näridge tabletti/tablette katki.

Kui te ei ole võimeline INTELENCE'i tabletti/tablette tervena alla neelama, võite te toimida järgnevalt:

- pange tablett/tabletid 5 ml (1 teelusikatäie) vee sisse või vähemalt sellisesse kogusesse vedelikku, mis kataks kogu tableti,
- segage hoolega ligikaudu 1 minuti jooksul, kuni vesi muutub piimjaks,
- soovi korral võib lisada veel kuni 30 ml (kaks supilusikatäit) vett või ka apelsinimahla või piima (tablette ei tohi panna otse apelsinimahla või piima sisse),
- jooge saadud segu kohe ära,
- loputage klaasi mitu korda vee, apelsinimahla või piimaga ja jooge loputamiseks kasutatud vedelik iga kord täielikult ära, et olla kindel kogu annuse manustamises.

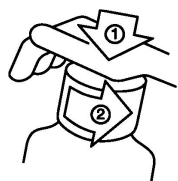
Kui te segate INTELENCE'i tableti/tabletid vedelikuga, võtke see ravim sisse esimesena, enne teisi vedelaid HIV-vastaseid ravimeid, mida teil on vaja võtta samaaegselt.

Pöörduge oma arsti poole, kui te ei suuda neelata kogu vedelikuga segatud annust.

Kui teie lapsel on vaja võtta INTELENCE'i tablett(e) vedelikuga segatult, on väga tähtis, et ta võtaks korraga kogu annuse, nii et organismi jõuab õige kogus ravimit. Kui korraga ei võeta kogu annust, suurendab see riski, et viirus muutub resistentseks. Kui teie laps ei suuda neelata kogu vedelikuga segatud annust, pöörduge palun oma arsti poole, sest ta võib kaaluda mõne teise ravimi kasutamist teie lapse raviks.

Soojade (40 °C ja rohkem) või karboniseeritud jookide kasutamist tuleb INTELENCE'i tablet(t)i(de) võtmise ajal vältida.

Kuidas lastekindlat korki eemaldada



Plastpudelil on lastekindel kork, mille saab avada järgmiselt:

- Suruge korki allapoole ja keerake seda samal ajal vastupäeva.
- Võtke lahtikeeratud kork ära.

Kui te võtate INTELENCE'i rohkem kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga. INTELENCE'i kõige sagedamad kõrvaltoimed on lööve, kõhulahtisus, iiveldus ja peavalu (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Kui te unustate INTELENCE'i tablette võtta

Kui märkate unustamist **kuue tunni jooksul tavalisest INTELENCE'i võtmise ajast**, peate tableti nii kiiresti kui võimalik sisse võtma. Võtke tablette alati pärast sööki. Võtke järgmine annus nagu tavaliselt. Kui unustamisest on **möödunud enam kui kuus tundi**, jätke see annus vahele ning jätkake järgmise tavalise tableti võtmise korraga. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate 4 tunni jooksul pärast INTELENCE'i võtmist, võtke veel üks annus pärast sööki. Kui te oksendate pärast 4 tunni möödumist INTELENCE'i võtmisest, siis te ei pea teist annust võtma, kuni saabub aeg järgmise regulaarse ettenähtud annuse manustamiseks.

Kui te ei ole kindel, mida teha, kui teil on annus vahele jäänud või te oksendate, võtke ühendust oma arstiga.

Ärge lõpetage INTELENCE'i võtmist, kui ei ole eelnevalt oma arstiga nõu pidanud.

HIV-ravi võib teie enesetunnet parandada. Ärge lõpetage INTELENCE'i ega teiste HIV-vastaste ravimite võtmist ka siis, kui teie enesetunne on paranenud. Sel juhul on oht, et viirus muutub ravi suhtes resistentseks. Rääkige sellest esmalt oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

INTELENCE'iga seotud kõrvaltoimete esinemissagedused on esitatud allpool.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida enam kui 1-l kasutajal 10-st)

- nahalööve. Nahalööve on tavaliselt kerge kuni keskmise raskusega. Harvadel juhtudel on teatatud väga tõsisest nahalööbest, mis võib olla potentsiaalselt eluohtlik. Seetõttu on oluline oma arstiga kohe ühendust võtta, kui teil peaks tekkima nahalööve. Arst nõustab teid, kuidas haigussümptomite korral toimida ning kas INTELENCE-ravi tuleb lõpetada;
- peavalu;
- kõhulahtisus, iiveldus.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1-l kasutajal 10-st)

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus);
- suhkurtõbi, söögiisu langus;
- ärevus, unisus, unetus, unehäired;
- valu ja „sipelgate jooksu” tunne kätes ja jalgades, tuimus, nahatundlikkuse kadu, mälukaotus, väsimus;
- nägemise hägustumine;
- neerupuudulikkus, kõrge vererõhk, südameinfarkt, hingeldus füüsilisel pingutusel;
- oksendamine, kõrvetised, kõhuvalu, pingetunne kõhus, maopõletik, puhitus, kõhukinnisus, suupõletik, suukuivus;
- öine higistamine, sügelemine, nahakuivus;
- Mõnede vererakkude väärtuste või verevalemi muutus. Neid muutusi võib märgata vere- ja/või uriinianalüüsides tulemustes. Teie arst selgitab neid teile. Näiteks: punavereliblede arvu langus.

Aeg-ajalt tekkivad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1-l kasutajal 100-st)

- valgevereliblede arvu langus;
- infektsiooni sümptomid (näiteks suurenenud lümfisõlmed ja palavik);

- tavatud unenäod, segasus, desorientatsioon, närvilisus, hirmuunenäod;
- uimasus, värinad, minestamine, krambid, tähelepanuhäire;
- peeringlus, loidus;
- stenokardia, südame rütmihäired;
- hingamisraskused;
- okserefleks, kõhunäärme põletik, vere oksendamine;
- maksaprobleemid, näiteks hepatiit, suurenenud maks;
- liigne higistamine, näo- ja/või kõriturse;
- rinnanäärmete suurenemine meestel.

Harva tekkivad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 1000-st)

- insult;
- raske nahalööve koos villidega või naha ketendamisega, eeskätt suu või silmade ümbruses; see võib esineda lastel ja noorukitel sagedamini kui täiskasvanutel.

Väga harva tekkivad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10 000-st)

- rasked ülitundlikkusreaktsioonid, mida iseloomustab nahalööve, millega kaasneb palavik ja elundite põletik, näiteks hepatiit.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas INTELENCE'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kartongkarbile ja pudelile pärast „kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

INTELENCE'i tablette tuleb hoida originaalpudelis ja hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult. Pudelil on 3 väikest pakikest (kuivatusaine), et tablette kuivana hoida. Need pakikesed tuleb hoida kogu aeg pudelis ning neid ei tohi süüa.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida INTELENCE sisaldab

- Toimeaine on etraviriin. Iga INTELENCE'i tablett sisaldab 100 mg etraviriini.
- Abiained on hüpromelloos, mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat ja laktoos (monohüdraadina).

Kuidas INTELENCE välja näeb ja pakendi sisu

See ravim on müügil valgete kuni valkjate ovaalsete tablettidena, mille ühel küljel on märgis “T125” ja teisel “100”.

Plastpudel 120 tableti ja 3 pakikesega, mille abil hoitakse tabletid kuivad.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

INTELENCE 200 mg tabletid etraviriin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on INTELENCE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne INTELENCE'i võtmist
3. Kuidas INTELENCE'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas INTELENCE'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on INTELENCE ja milleks seda kasutatakse

INTELENCE sisaldab toimeainena etraviriini. INTELENCE kuulub HIV-vastaste ravimite rühma nimetusega mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId).

INTELENCE on ravim, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) põhjustatud infektsiooni raviks. INTELENCE vähendab teie organismis HIV hulka. Selle tulemusel paraneb teie immuunsüsteem, mis vähendab võimalust HIV-infektsiooniga seostatavate haiguste tekkeks.

INTELENCE'i kasutatakse kombinatsioonis teiste HIV-vastaste ravimitega täiskasvanutel ja 2-aastastel ning vanematel lastel, kellel on HIV-nakkus ja kes on juba saanud teisi HIV-vastaseid ravimeid.

Teie arst arutab koos teiega läbi, milline ravimite kombinatsioon sobib teile kõige paremini.

2. Mida on vaja teada enne INTELENCE'i võtmist

INTELENCE'i ei tohi võtta

- kui olete etraviriini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtate elbasviiri/grasopreviiri (C-hepatiidi infektsiooni ravim).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne INTELENCE'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

INTELENCE ei ravi HIV-infektsioonist terveks, vaid on osa ravist, millega vähendatakse viiruse hulka veres.

Eakad

INTELENCE'i on kasutatud vaid piiratud arvul 65-aastastel ja vanematel. Kui kuulute sellesse vanuserühma, peate INTELENCE'i kasutamist arutama oma arstiga.

Kehakaal ja suurenenud vere lipiidide- ja glükoosisisaldus

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiidisisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Luuprobleemid

Mõnedel kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võib areneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus ja -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiskõhatused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige sellest oma arsti.

Rääkige oma seisundist arstile

Tutvuge kindlasti alltoodud punktidega ning öelge oma arstile, kui need kehtivad teie kohta.

- Öelge oma arstile, kui teil tekib **nahalööve**. Tavaliselt tekib nahalööve peagi pärast HIV-viiruse vastase ravi alustamist INTELENCE'iga ning kaob sageli 1 kuni 2 nädalaga, seda ka siis, kui ravi jätkata. Harva võib teil ravi ajal INTELENCE'iga esineda raske nahalööve koos villidega või naha ketendamisega, eeskätt suu või silmade ümbruses, või ülitundlikkusreaktsioon (allergiline reaktsioon, sh nahalööve ja palavik, aga ka näo, keele või kõri turse, hingamis- või neelamisraskus), mis võib olla potentsiaalselt eluohtlik. Palun pöörduge kohe oma arsti poole, kui teil tekivad need sümptomid. Arst nõustab teid, kuidas haigussümptomite korral toimida ning kas INTELENCE-ravi tuleb lõpetada. Kui te olete ravi lõpetanud ülitundlikkusreaktsiooni tõttu, ei tohi te ravi INTELENCE'iga uuesti alustada.
- Öelge oma arstile, kui teil on või on olnud **probleeme maksaga** (nt B- ja/või C-hepatiit). Võib-olla peab arst teie maksahaiguse tõsidust hindama, enne kui otsustab, kas saate INTELENCE'i võtta.
- Öelge oma arstile kohe, kui märkate endal **infektsiooni sümptomeid**. Osadel kaugelearenenud HIV-infektsiooniga või varasemate oportunistlike infektsioonidega patsientidel võivad peagi pärast HIV-vastase ravi algust tekkida varasema infektsiooni põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid tekivad keha immuunvastuse paranemise tõttu, võimaldades organismil võidelda infektsioonide vastu, mis võivad olla olnud olemas, kuid mille sümptomid pole kliiniliselt avaldunud.
- Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest kohe arsti, et saada vajalikku ravi.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 2-aastastele ja alla 10 kg kehakaaluga lastele, sest võimalik kasulikkus ja riskid ei ole neil kindlaks tehtud.

Muud ravimid ja INTELENCE

INTELENCE võib anda koostoimeid teiste ravimitega. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Enamikul juhtudel saab INTELENCE'i kombineerida teistesse klassidesse kuuluvate HIV-vastaste ravimitega.

Kõiki kombinatsioone siiski ei soovitata. Muudel juhtudel võib olla vajalik teid sagedamini jälgida ja/või ravimi annust kohandada. Seetõttu öelge alati oma arstile, milliseid teisi HIV-vastaseid ravimeid võtate. Peale selle on oluline, et loete hoolega läbi nende ravimitega kaasasolevad pakendi infolehed. Järgige hoolega oma arsti juhiseid selles osas, milliseid ravimeid võib kombineerida.

INTELENCE'i ei soovitata manustada järgmiste ravimitega:

- tipranaviir/ritonaviir, efavirens, nevirapiin, rilpiviriin, indinaviir, atasanaviir/kobitsistaat, darunaviir/kobitsistaat (HIV-vastased ravimid);
- karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin (krambihooge ennetavad ravimid);
- rifampitsiin, kuna see on vastunäidustatud kombinatsioonis võimendatud proteaasi inhibiitoritega, ja rifapentiin (teatud infektsioonide, nt tuberkuloosi vastased ravimid);
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid (depressiooni ravis kasutatavad taimsed preparaadid);
- daklatasviir (C-hepatiidi infektsiooni ravim).

Kui võtate eelpool loetletud ravimeid, küsige nõu oma arstilt.

INTELENCE'i või teiste ravimite toime võib muutuda, kui võtate INTELENCE'i koos allpool loetletud ravimitega. Mõnede ravimite annuseid võib olla vajalik muuta, sest kasutamine kombinatsioonis INTELENCE'iga võib mõjutada nende ravitoimet või kõrvaltoimeid. Öelge oma arstile, kui võtate järgmisi ravimeid:

- dolutegraviir, maravirok, amprenaviir/ritonaviir ja fosamprenaviir/ritonaviir (HIV-vastane ravim);
- amiodaroon, bepridiil, digoksiin, disopüramiid, flekainiid, lidokaiin, meksiletiin, propafenoon ja kinidiin (teatud südamehaiguste, nt südame töö häirete ravimid);
- varfariin (ravim, mida kasutatakse vere vedeldamiseks). Arst peab teie verd kontrollima;
- flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool (seeninfektsioonide vastased ravimid);
- klaritromütsiin, rifabutiin (antibiootikumid);
- artemeeter/lumefantriin (malaariavastased ravimid);
- diasepaam (unehäirete ja/või ärevuse ravimid);
- deksametasoon (kortikosteroid, mida kasutatakse erinevate haiguste puhul, nagu põletik ja allergilised reaktsioonid);
- atorvastatiin, fluvastatiin, lovastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin (kolesterooli alandavad ravimid);
- tsüklosporiin, sirolimus, takrolimus (immunosupressandid – ravimid, mida kasutatakse teie immuunsüsteemi pärssimiseks);
- sildenafil, vardenafiil, tadalafil (erektsioonihäirete ravis ja/või pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni puhul kasutatavad ravimid);
- klopidoigreel (ravim, mis hoiab ära verehüüvete moodustumist).

Rasedus ja imetamine

Öelge oma arstile kohe, kui peaksite rasestuma. Rasedad ei tohi INTELENCE'i võtta, kui arst ei ole nii spetsiaalselt määranud.

Kuna rinnapiimaga toidetud lastel võib esineda kõrvaltoimeid, ei ole naistel soovitatav INTELENCE'i kasutamise ajal imetada.

HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui te peale ravimi manustamist tunnete unisust või peapööritust.

INTELENCE sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas INTELENCE'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kasutamine täiskasvanutel

INTELENCE'i soovitatav annus on üks tablett kaks korda ööpäevas.

Võtke hommikuti pärast sööki üks 200-milligrammine INTELENCE'i tablett.

Õhtuti võtke pärast sööki üks 200-milligrammine INTELENCE'i tablett.

Kasutamine 2-aastastel ning vanematel lastel ja noorukitel, kes kaaluvad vähemalt 10 kg

Arst määrab õige annuse lapse kehakaalu alusel.

Arst teavitab teid täpselt, kui palju INTELENCE'i laps võtma peab.

INTELENCE kasutusjuhend kõigile

Oluline on, et võtate INTELENCE'i pärast sööki. Kui võtate INTELENCE'i tühja kõhuga, imendub vaid pool INTELENCE'i toimeainest. Järgige oma arsti juhiseid selles osas, millist toitu te INTELENCE'i võtmise ajal sööma peaks.

Neelake INTELENCE'i tablett/tabletid alla tervena ühe klaasi vee abil. Ärge näridge tabletti/tablette katki.

Kui te ei ole võimeline INTELENCE'i tabletti/tablette tervena alla neelama, võite te toimida järgnevalt:

- pange tablett/tabletid 5 ml (1 teelusikatäie) vee sisse või vähemalt sellisesse kogusesse vedelikku, mis kataks kogu tableti,
- segage hoolega ligikaudu 1 minuti jooksul, kuni vesi muutub piimjaks,
- soovi korral võib lisada veel kuni 30 ml (kaks supilusikatäit) vett või ka apelsinimahla või piima (tablette ei tohi panna otse apelsinimahla või piima sisse),
- jooge saadud segu kohe ära,
- loputage klaasi mitu korda vee, apelsinimahla või piimaga ja jooge loputamiseks kasutatud vedelik iga kord täielikult ära, et olla kindel kogu annuse manustamises.

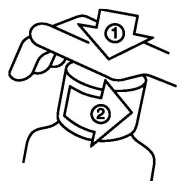
Kui te segate INTELENCE'i tabletti/tabletid vedelikuga, võtke see ravim sisse esimesena, enne teisi vedelaid HIV-vastaseid ravimeid, mida teil on vaja võtta samaaegselt.

Pöörduge oma arsti poole, kui te ei suuda neelata kogu vedelikuga segatud annust.

Kui teie lapsel on vaja võtta INTELENCE'i tablett(e) vedelikuga segatult, on väga tähtis, et ta võtaks korraga kogu annuse, nii et organismi jõuab õige kogus ravimit. Kui korraga ei võeta kogu annust, suurendab see riski, et viirus muutub resistentseks. Kui teie laps ei suuda neelata kogu vedelikuga segatud annust, pöörduge palun oma arsti poole, sest ta võib kaaluda mõne teise ravimi kasutamist teie lapse raviks.

Soojade (40 °C ja rohkem) või karboniseeritud jookide kasutamist tuleb INTELENCE'i tablet(t)i(de) võtmise ajal vältida.

Kuidas lastekindlat korki eemaldada



Plastpudelil on lastekindel kork, mille saab avada järgmiselt:

- Suruge korki allapoole ja keerake seda samal ajal vastupäeva.
- Võtke lahtikeeratud kork ära.

Kui te võtate INTELENCE'i rohkem kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga. INTELENCE'i kõige sagedamad kõrvaltoimed on lööve, kõhulahtisus, iiveldus ja peavalu (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Kui te unustate INTELENCE'i tablette võtta

Kui märkate unustamist **kuue tunni jooksul tavalisest INTELENCE'i võtmise ajast**, peate tableti nii kiiresti kui võimalik sisse võtma. Võtke tablett alati pärast sööki. Võtke järgmine annus nagu tavaliselt. Kui unustamisest on **möödunud enam kui kuus tundi**, jätke see annus vahele ning jätkake järgmise tavalise tableti võtmise korraga. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate 4 tunni jooksul pärast INTELENCE'i võtmist, võtke veel üks annus pärast sööki. Kui te oksendate pärast 4 tunni möödumist INTELENCE'i võtmisest, siis te ei pea teist annust võtma, kuni saabub aeg järgmise regulaarse ettenähtud annuse manustamiseks.

Kui te ei ole kindel, mida teha, kui teil on annus vahele jäänud või te oksendate, võtke ühendust oma arstiga.

Ärge lõpetage INTELENCE'i võtmist, kui ei ole eelnevalt oma arstiga nõu pidanud.

HIV-ravi võib teie enesetunnet parandada. Ärge lõpetage INTELENCE'i ega teiste HIV-vastaste ravimite võtmist ka siis, kui teie enesetunne on paranenud. Sel juhul on oht, et viirus muutub ravi suhtes resistentseks. Rääkige sellest esmalt oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

INTELENCE'iga seotud kõrvaltoimete esinemissagedused on esitatud allpool.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida enam kui 1-l kasutajal 10-st)

- nahalööve. Nahalööve on tavaliselt kerge kuni keskmise raskusega. Harvadel juhtudel on teatatud väga tõsisest nahalööbest, mis võib olla potentsiaalselt eluohtlik. Seetõttu on oluline oma arstiga kohe ühendust võtta, kui teil peaks tekkima nahalööve. Arst nõustab teid, kuidas haigussümptomite korral toimida ning kas INTELENCE-ravi tuleb lõpetada;
- peavalu;
- kõhulahtisus, iiveldus.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1-l kasutajal 10-st)

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus);
- suhkurtõbi, söögiisu langus;
- ärevus, unisus, unetus, unehäired;
- valu või „sipelgate jooksu” tunne kätes ja jalgades, tuimus, nahatundlikkuse kadu, mälukaotus, väsimus;
- nägemise hägustumine;
- neerupuudulikkus, kõrge vererõhk, südameinfarkt, hingeldus füüsilisel pingutusel;
- oksendamine, kõrvetised, kõhuvalu, pingetunne kõhus, maopõletik, puhitus, kõhukinnisus, suupõletik, suukuivus;
- öine higistamine, sügelemine, nahakuivus;
- Mõnede vererakkude väärtuste või verevalemi muutus. Neid muutusi võib märgata vere- ja/või uriinianalüüsides tulemustes. Teie arst selgitab neid teile. Näiteks: punavereliblede arvu langus.

Aeg-ajalt tekkivad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1-l kasutajal 100-st)

- valgevereliblede arvu langus;
- infektsiooni sümptomid (näiteks suurenenud lümfisõlmed ja palavik);

- tavatud unenäod, segasus, desorientatsioon, närvilisus, hirmuunenäod;
- uimasus, värinad, minestamine, krambid, tähelepanuhäire;
- peeringlus, loidus;
- stenokardia, südame rütmihäired;
- hingamisraskused;
- okserefleks, kõhunäärme põletik, vere oksendamine;
- maksaprobleemid, näiteks hepatiit, suurenenud maks;
- liigne higistamine, näo- ja/või kõriturse;
- rinnanäärmete suurenemine meestel.

Harva tekkivad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 1000-st)

- insult;
- raske nahalööve koos villidega või naha ketendamisega, eeskätt suu või silmade ümbruses; see võib esineda lastel ja noorukitel sagedamini kui täiskasvanutel.

Väga harva tekkivad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10 000-st)

- rasked ülitundlikkusreaktsioonid, mida iseloomustab nahalööve, millega kaasneb palavik ja elundite põletik, näiteks hepatiit.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas INTELENCE'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kartongkarbile ja pudelile pärast „kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Mitte kasutada pärast 6 nädala möödumist pudeli esmasest avamisest.

INTELENCE'i tablette tuleb hoida originaalpudelis ja hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult. Pudelis on 3 väikest pakikest (kuivatusaine), et tablette kuivana hoida. Need pakikesed tuleb hoida kogu aeg pudelis ning neid ei tohi süüa.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida INTELENCE sisaldab

- Toimeaine on etraviriin. Iga INTELENCE'i tablett sisaldab 200 mg etraviriini.
- Abiained on hüpromelloos, silitsifeeritud mikrokristalliline tselluloos, mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos ja magneesiumstearaat.

Kuidas INTELENCE välja näeb ja pakendi sisu

See ravim on müügil valgete kuni valkjate, kaksikkumerate, piklike tablettidena, mille ühel küljel on märgis “T200”.

Plastpudel 60 tableti ja 3 pakikesega, mille abil hoitakse tabletid kuivad.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.