

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

INTELENCE 25 mg tablete
INTELENCE 100 mg tablete
INTELENCE 200 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

INTELENCE 25 mg tablete

Jedna tableta sadrži 25 mg etravirina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 40 mg laktoze (u obliku hidrata).

Jedna tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija.

INTELENCE 100 mg tablete

Jedna tableta sadrži 100 mg etravirina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 160 mg laktoze (u obliku hidrata).

Jedna tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija.

INTELENCE 200 mg tablete

Jedna tableta sadrži 200 mg etravirina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

INTELENCE 25 mg tablete

Tableta

Bijela do bjelkasta ovalna tableta s urezom i utisnutim natpisom „TMC“ na jednoj strani.

Tableta se može razdijeliti na dvije jednake doze.

INTELENCE 100 mg tablete

Tableta

Bijela do bjelkasta ovalna tableta s utisnutim natpisom „T125“ na jednoj strani i „100“ na drugoj strani.

INTELENCE 200 mg tablete

Tableta

Bijela do bjelkasta, bikonveksna, duguljasta tableta s utisnutim natpisom „T200“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

INTELENCE je indiciran u kombinaciji s pojačanim inhibitorom proteaze i drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) u odraslih bolesnika koji su prethodno liječeni antiretrovirusnim lijekovima i u pedijatrijskih bolesnika koji su prethodno liječeni antiretrovirusnim lijekovima u dobi od 2 godine i više (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti liječnik koji ima iskustva u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

INTELENCE se uvijek mora davati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Odrasli

Preporučena doza etravirina za odrasle je 200 mg (jedna tableta od 200 mg ili dvije tablete od 100 mg), peroralno, dva puta dnevno nakon obroka (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 2 godine do manje od 18 godina)

Preporučena doza etravirina za pedijatrijske bolesnike (u dobi od 2 godine do manje od 18 godina i težine najmanje 10 kg) temeljeno je na tjelesnoj težini (vidjeti tablicu ispod). INTELENCE tabletu(e) mora se uzeti peroralno, nakon obroka (vidjeti dio 5.2).

Tablica 1: Preporučena doza etravirina za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 godine do manje od 18 godina

Tjelesna težina	Doza	Tablete
≥ 10 do < 20 kg	100 mg dva puta dnevno	četiri tablete od 25 mg dva puta dnevno ili jedna tableta od 100 mg dva puta dnevno
≥ 20 do < 25 kg	125 mg dva puta dnevno	pet tableta od 25 mg dva puta dnevno ili jedna tableta od 100 mg i jedna tableta od 25 mg dva puta dnevno
≥ 25 do < 30 kg	150 mg dva puta dnevno	šest tableta od 25 mg dva puta dnevno ili jedna tableta od 100 mg i dvije tablete od 25 mg dva puta dnevno
≥ 30 kg	200 mg dva puta dnevno	osam tableta od 25 mg dva puta dnevno ili dvije tablete od 100 mg dva puta dnevno ili jedna tableta od 200 mg dva puta dnevno

Propuštena doza

U slučaju da bolesnik propusti dozu lijeka INTELENCE unutar 6 sati od njenog uobičajenog vremena uzimanja, bolesnik ju mora uzeti čim prije nakon obroka, a potom sljedeću dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme uzimanja. Ukoliko bolesnik propusti dozu dulje od 6 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu, nego jednostavno ponovno nastaviti s uobičajenim rasporedom uzimanja lijeka.

Ako bolesnik povraća unutar 4 sata od uzimanja lijeka, potrebno je što prije uzeti drugu dozu lijeka INTELENCE nakon obroka. Ako bolesnik povraća nakon više od 4 sata nakon uzimanja lijeka, bolesnik ne treba uzeti drugu dozu do idućeg uobičajenog vremena uzimanja po rasporedu.

Starije osobe

Za primjenu lijeka INTELENCE kod populacije bolesnika starijih od 65 godina potreban je oprez s obzirom na to da su dostupni ograničeni podaci (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A ili B), međutim, INTELENCE treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre. Farmakokinetika etravirina nije ispitivana kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C). Stoga se INTELENCE ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija (u dobi manje od 2 godine)

INTELENCE se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 2 godine. Trenutno dostupni podaci o primjeni u djece u dobi od 1 do 2 godine opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2 te ukazuju na to da koristi primjene lijeka ne nadmašuju rizike u ovoj dobnoj skupini. Nema dostupnih podataka o primjeni u djece mlađe od 1 godine.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Bolesnike treba uputiti da progutaju tabletu(e) cijele s tekućinom kao što je voda. Bolesnici koji ne mogu progutati cijelu tabletu(e) mogu tabletu(e) rastopiti u čaši vode (vidjeti dio 4.4).

Za uputu o rastapanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena lijeka INTELENCE s elbasvirom/grazoprevirom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

INTELENCE je optimalno koristiti u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima koji pokazuju aktivnost protiv virusa u bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Smanjeni virološki odgovor na etravirin primijećen je kod bolesnika koji imaju sojeve virusa s 3 ili više sljedećih mutacija: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V i G190A/S (vidjeti dio 5.1).

Zaključci vezani uz važnost pojedinih mutacija ili mutacijskih obrazaca podložni su promjenama s nadopunom podataka, te se preporučuje uvijek konzultirati važeće (aktualne) sustave za tumačenje analize testova rezistencije.

Kada se etravirin kombinira s raltegravinom ili maravirokom, nisu dostupni drugi podaci osim podataka o interakciji lijekova (vidjeti dio 4.5).

Teške kožne reakcije i reakcije preosjetljivosti

Prijavljene su teške kožne nuspojave s etravirinom. U kliničkim su ispitivanjima Stevens-Johnsonov sindrom i multiformni eritem prijavljeni rijetko (< 0,1%). Liječenje lijekom INTELENCE treba prekinuti ako se razvije teška kožna reakcija.

Klinički podaci su ograničeni te se ne može isključiti povećani rizik kožnih reakcija kod bolesnika koji su prethodno imali slučajeve kožnih reakcija povezanih s nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NNRTI). Kod takvih je bolesnika potreban oprez, osobito u slučaju teških kožnih reakcija na lijekove u anamnezi.

Pri primjeni etravirina prijavljeni su slučajevi teških sindroma preosjetljivosti, uključujući DRESS sindrom (kožni osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima) i TEN (toksična epidermalna nekroliza), koji su ponekad bili smrtonosni (vidjeti dio 4.8). DRESS sindrom karakteriziran je osipom, vrućicom, eozinofilijom i sistemskom reakcijom (uključuje, ali se ne ograničava na težak osip ili osip praćen vrućicom, opće slabo stanje, umor, bolove u mišićima ili zglobovima, mjehuriće, oralne lezije, konjunktivitis, hepatitis i eozinofiliju). Vrijeme do pojave je obično 3-6 tjedana i ishod je u većini slučajeva povoljan nakon prestanka uzimanja lijeka i početka terapije kortikosteroidima.

Bolesnike treba uputiti da potraže liječnički savjet u slučaju pojave teškog osipa ili reakcija preosjetljivosti. Bolesnici kojima se dijagnosticira reakcija preosjetljivosti za vrijeme terapije moraju odmah prekinuti uzimati INTELENCE.

Odgoda prekida liječenja lijekom INTELENCE nakon pojave teškog osipa može za posljedicu imati po život opasnu reakciju.

Bolesnici koji su prekinuli liječenje zbog reakcija preosjetljivosti ne smiju ponovo započeti terapiju s lijekom INTELENCE.

Osip

Uz primjenu etravirina bio je prijavljen osip. Najčešće je osip bio blag do umjeren, pojavio se u drugom tjednu liječenja, a nakon 4 tjedna bio je rijedak. Osip je uglavnom bio samo-ograničavajuć i općenito se povukao unutar 1 do 2 tjedna uz neprekinuto liječenje. Kad propisuju INTELENCE ženama, propisivači moraju biti svjesni da je incidencija osipa veća u žena (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Za djecu koja ne mogu progutati cijele tablete, one se mogu otopiti u tekućini. To treba razmotriti samo ako je vjerojatno da će dijete uzeti cijelu dozu sadržanu u tabletama otopljenima u tekućini (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6). Djetetu i njegovu njegovatelju treba naglasiti važnost uzimanja cijele doze kako ne bi došlo do preniske izloženosti i izostanka virološkog odgovora. U slučaju bilo kakve sumnje u to da će dijete uzeti cijelu dozu sadržanu u tabletama otopljenima u tekućini treba razmotriti liječenje nekim drugim antiretrovirusnim lijekom.

Starije osobe

Iskustvo vezano uz primjenu lijeka kod gerijatrijskih bolesnika ograničeno je: u kliničkim ispitivanjima faze III, 6 bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih i 53 bolesnika u dobi od 56 do 64 godine primalo je etravirin. Vrsta i incidencija nuspojava u bolesnika > 55 godina starosti bili su slični onima u mlađih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Trudnoća

S obzirom na povećanu izloženost etravirinu tijekom trudnoće, potreban je oprez kod trudnih bolesnica kojima je potrebna istodobna primjena lijekova ili imaju komorbiditet koji mogu dodatno povećati izloženost etravirinu.

Bolesnici s pratećim bolestima

Oštećenje jetre

Etravirin se metabolizira i eliminira prvenstveno putem jetre te se u velikoj mjeri veže na proteine plazme. Može se očekivati učinak zbog izloženosti nevezanom dijelu (što još nije bilo ispitivano) i stoga se preporuča oprez kod bolesnika s umjerenim poremećajem jetre. Etravirin nije ispitivan kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) stoga se njegova primjena ne preporučuje u toj skupini bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Istodobna infekcija virusom hepatitisa B (HBV) ili hepatitisa C (HCV)

Potreban je oprez kod bolesnika koji istodobno imaju infekciju virusom hepatitisa B ili C, s obzirom na to da su trenutno raspoloživi podaci ograničeni. Ne može se isključiti mogući povećani rizik porasta jetrenih enzima.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Sindrom imunološke rekonstitucije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (KART) može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, koja može uzrokovati teška klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Uobičajeno, takve su reakcije opažene u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju KART-a. Značajniji primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije i pneumonija kojoj je uzrok *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i ako je potrebno uvesti liječenje.

Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena prilikom imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8).

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija višestruka (uključuje uporabu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), prijavljeni su slučajevi osteonekroze osobito u bolesnika s uznapređovalom HIV infekcijom i/ili dugotrajnom izloženošću KART-u. Bolesnike treba savjetovati da potraže medicinski savjet ako osjete bol u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće pri kretanju.

Interakcije s lijekovima

Ne preporučuje se zajedno primjenjivati etravirin i tipranavir/ritonavir zbog značajne farmakokinetičke interakcije (76%-tno smanjenje AUC etravirina), koje mogu značajno utjecati na virološki odgovor na etravirin.

Istodobna primjena etravirina s daklatasvirom, atazanavir/kobicistatom ili darunavir/kobicistatom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5)

Za potpune informacije o interakcijama s drugim lijekovima vidjeti dio 4.5.

Nepodnošenje laktoze i nedostatak laktaze

INTELENCE 25 mg tablete

Jedna tableta sadrži 40 mg laktoze hidrata. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

INTELENCE 100 mg tablete

Jedna tableta sadrži 160 mg laktoze hidrata. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji utječu na izloženost etravirinu

Etravirin metaboliziraju enzimi CYP3A4, CYP2C9 i CYP2C19 nakon čega slijedi glukuronidacija uridin difosfat glukuronil transferazom (UDPGT). Lijekovi koji induciraju CYP3A4, CYP2C9 ili CYP2C19 mogu povećati klirens etravirina, što rezultira smanjenjem koncentracije etravirina u plazmi.

Istovremena primjena etravirina i lijekova koji inhibiraju CYP3A4, CYP2C9 ili CYP2C19 može smanjiti klirens etravirina, što može rezultirati povećanom koncentracijom etravirina u plazmi.

Lijekovi na koje utječe primjena etravirina

Etravirin slabo inducira djelovanje CYP3A4. Istovremena primjena etravirina s lijekovima koje primarno metabolizira izoenzim CYP3A4 može rezultirati smanjenom koncentracijom tih lijekova u plazmi, što bi moglo smanjiti ili skratiti njihove terapijske učinke.

Etravirin je slabi inhibitor CYP2C9 i CYP2C19. Etravirin je također slabi inhibitor P-glikoproteina. Istovremena primjena s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C9 ili CYP2C19, ili se vežu na P-glikoprotein, može rezultirati povećanim koncentracijama tih lijekova u plazmi, što bi moglo povećati ili produžiti njihov terapijski učinak ili promijeniti profil njihovih nuspojava.

Poznate i teoretski moguće interakcije s odabranim antiretrovirusnim i ne-antiretrovirusnim lijekovima navedene su u tablici 2. U tablicu nije sve uključeno.

Tablica interakcija

Interakcije između etravirina i istovremeno primijenjenih lijekova navedene su u tablici 2 (povećanje je označeno kao „↑“, smanjenje kao „↓“, nema promjene kao „↔“, nije bilo provedeno kao „NP“, interval pouzdanosti kao „CI“).

Tablica 2: Interakcije i preporuke kod doziranja s drugim lijekovima

Lijekovi po terapijskim skupinama	Učinci na razine lijekova Srednja vrijednost omjera dobivena metodom najmanjih kvadrata (90% CI; 1,00 = bez učinka)	Preporuke vezane uz istodobnu primjenu
ANTIINFJEKTIVI		
Antiretroviroci		
<i>NRTI (nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze)</i>		
Didanozin 400 mg jedanput dnevno	<u>didanozin</u> AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C _{min} NP C _{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C _{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) C _{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Nije opažen značajni učinak na farmakokinetičke parametre didanozina i etravirina. INTELENCE i didanozin mogu se primjenjivati bez prilagodbe doze.
Tenofovirdizoproksil 245 mg jedanput dnevno ^b	<u>tenofovir</u> AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C _{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) C _{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C _{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) C _{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Nije opažen značajni učinak na farmakokinetičke parametre tenofovira i etravirina. INTELENCE i tenofovir mogu se primjenjivati bez prilagodbe doze.
Drugi NRTI	Nije ispitano, ali interakcija se ne očekuje s obzirom na to da se ostali NRTI (npr. abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin i zidovudin) izlučuju primarno putem bubrega.	INTELENCE se može primjenjivati s ovim NRTI bez prilagodbe doze.

<i>NNRTI (nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze)</i>		
Efavirenz Nevirapin Rilpivirin	Kombiniranje dva NNRTI nije se pokazalo korisnim. Istodobna primjena etravirina s efavirenzom ili nevirapinom može prouzročiti značajno smanjenje koncentracije etravirina u plazmi i gubitak terapijskog učinka etravirina. Istodobna primjena etravirina s rilpivirinom može uzorkovati smanjenje koncentracije rilpivirina u plazmi i gubitak terapijskog učinka rilpivirina.	Ne preporučuje se istodobno primjenjivati INTELENCE i drugi NNRTI.
<i>Inhibitori proteaze (IP) HIV-a - nepojačani (tj. bez istovremene primjene niske doze ritonavira)</i>		
Indinavir	Istodobna primjena etravirina s indinavirom može uzorkovati značajno smanjenje koncentracije indinavira u plazmi i gubitak terapijskog učinka indinavira.	Ne preporučuje se istodobno primjenjivati INTELENCE i indinavir.
<i>Inhibitori proteaze (IP) HIV-a - pojačani s niskom dozom ritonavira</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg jedanput dnevno	<u>atazanavir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C _{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) C _{max} ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C _{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) C _{max} ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE i atazanavir/ritonavir mogu se primjenjivati bez prilagodbe doze.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg dva puta dnevno	<u>darunavir</u> AUC ↔ 1.15 (1.05-1.26) C _{min} ↔ 1.02 (0.90-1.17) C _{max} ↔ 1.11 (1.01-1.22) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C _{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) C _{max} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE i darunavir/ritonavir mogu se primjenjivati bez prilagodbe doze (vidjeti također dio 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dva puta dnevno	<u>amprenavir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C _{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) C _{max} ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>etravirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Amprenavir/ritonavir i fosamprenavir/ritonavir mogu tražiti smanjenje doze kad se primjenjuju istodobno s INTELENCE-om. Može se razmotriti korištenje oralne otopine za smanjenje doze.
Lopinavir/ritonavir (tableta) 400/100 mg dva puta dnevno	<u>lopinavir</u> AUC ↔ 0.87 (0.83-0.92) C _{min} ↓ 0,80 (0,73-0,88) C _{max} ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C _{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) C _{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE i lopinavir/ritonavir mogu se primjenjivati bez prilagodbe doze.
Sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dva puta dnevno	<u>sakvinavir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C _{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) C _{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C _{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE i sakvinavir/ritonavir mogu se primjenjivati bez prilagodbe doze.

Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dva puta dnevno	<u>tipranavir</u> AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C _{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) C _{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C _{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C _{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Ne preporučuje se istodobno primjenjivati tipranavir/ritonavir i INTELENCE (vidjeti dio 4.4).
<i>Inhibitori proteaze HIV-a - pojačani s kobicistatom</i>		
Atazanavir/kobicistat Darunavir/kobicistat	Nije ispitano. Istodobna primjena etravirina s atazanavirom/kobicistatom ili darunavirom/kobicistatom može sniziti koncentracije inhibitora proteaze i/ili kobicistata u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka INTELENCE s atazanavirom/kobicistatom ili darunavirom/kobicistatom.
<i>CCR5 antagonisti</i>		
Maravirok 300 mg dva puta dnevno Maravirok/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg dva puta dnevno	<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>etravirin</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C _{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) C _{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>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) * u usporedbi s maravirokom 150 mg dva puta dnevno	Preporučena doza za maravirok kada se kombinira s lijekom INTELENCE i IP je 150 mg dva puta dnevno osim za fosamprenavir/ritonavir koji nisu preporučeni s maravirokom. Nije potrebno nikakvo prilagođavanje doze za INTELENCE. Vidjeti dio 4.4.
<i>Inhibitori fuzije</i>		
Enfuvirtid 90 mg dva puta dnevno	<u>etravirin*</u> AUC ↔ ^a C _{0h} ↔ ^a Koncentracije enfuvirtida nisu ispitivane i ne očekuje se učinak. * na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza	Ne očekuje se nikakva interakcija bilo za INTELENCE ili enfuvirtid kad se primjenjuju istodobno.

<i>Inhibitori prijenosa niza integraze</i>		
Dolutegravir 50 mg jedanput dnevno	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C _{min} ↓ 0,12 (0,09-0,16) C _{max} ↓ 0,48 (0,43-0,54) <u>etravirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Etravirin je značajno smanjio koncentracije dolutegravira u plazmi. Učinak etravirina na koncentracije dolutegravira u plazmi ublažen je istodobnom primjenom darunavira/ritonavira ili lopinavira/ritonavira i očekuje se da će biti ublažen atazanavirom/ritonavirom.
Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg jedanput dnevno + 600/100 mg dva puta dnevno	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C _{min} ↓ 0,63 (0,52-0,77) C _{max} ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>etravirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	INTELENCE se smije uzimati s dolutegravirom jedino kada se istodobno primjenjuju atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ili lopinavir/ritonavir. Ova kombinacija se može uzimati bez prilagodbe doze.
Dolutegravir + Lopinavir/ritonavir 50 mg jedanput dnevno + 400/100 mg dva puta dnevno	<u>dolutegravir</u> AUC ↔ 1,11 (1,02-1,20) C _{min} ↑ 1,28 (1,13-1,45) C _{max} ↔ 1,07 (1,02-1,13) <u>etravirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	
Raltegravir 400 mg dva puta dnevno	<u>raltegravir</u> AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C _{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) C _{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C _{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) C _{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE i raltegravir mogu se primjenjivati bez prilagodbe doze.
ANTIARITMICI		
Digoksin 0,5 mg jednokratna doza	<u>digoksin</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE i digoksin mogu se primjenjivati bez prilagodbe doze. Preporučuje se nadzor razina digoksina kada se digoksin kombinira s lijekom INTELENCE.
Amiodaron Bepridil Disopiramid Flekainid Lidokain (sistemski) Meksiletin Propafenon Kinidin	Nije ispitano. Očekuje se da INTELENCE smanjuje koncentracije tih antiaritmika u plazmi.	Kada se antiaritmici primjenjuju istovremeno s lijekom INTELENCE opravdan je oprez i ako je moguće nadzor terapijske koncentracije antiaritmika.
ANTIBIOTICI		
Azitromicin	Nije ispitano. S obzirom na to da se azitromicin eliminira putem žuči, ne očekuje se interakcija azitromicina i lijeka INTELENCE.	INTELENCE i azitromicin mogu se primjenjivati bez prilagodbe doze.

Klaritromicin 500 mg dva puta dnevno	<u>klaritromicin</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-klaritromicin</u> AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C _{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) C _{max} ↑ 1,33 (1,13-1,56) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C _{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C _{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Izloženost klaritromicinu smanjeno je etravirinom; međutim, koncentracije aktivnog metabolita, 14-OH-klaritromicina, povećale su se. Budući da 14-OH-klaritromicin ima smanjeno djelovanje protiv kompleksa <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), sveukupno djelovanje protiv ovog patogena može se promijeniti; stoga se za liječenje MAC-a trebaju razmotriti alternative klaritromicinu.
ANTIKOAGULANSI		
Varfarin	Nije ispitano. Očekuje se da etravirin povećava koncentracije varfarina u plazmi.	Preporučuje se pratiti međunarodni omjer normalizacije (INR) kada se varfarin kombinira s lijekom INTELENCE.
ANTIKONVULZIVI		
Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin	Nije ispitano. Očekuje se da karbamazepin, fenobarbital i fenitoin smanjuju koncentraciju etravirina u plazmi.	Kombinacija se ne preporučuje.
ANTIMIKOTICI		
Flukonazol 200 mg jedanput ujutro	<u>flukonazol</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>etravirin</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 flukonazol mogu se primjenjivati bez prilagodbe doze.
Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol	Nije ispitano. <u>Posakonazol</u> , snažan inhibitor enzima CYP3A4, može povećati plazmatske koncentracije etravirina. <u>Itrakonazol</u> i <u>ketokonazol</u> su snažni inhibitori a također i supstrati CYP3A4. Istodobna sistemska primjena itraconazola ili ketokonazola i etravirina može povećati koncentracije etravirina u plazmi. Istovremeno, etravirin može smanjiti koncentracije itraconazola ili ketokonazola u plazmi.	INTELENCE i ovi antimikotici mogu se primjenjivati bez prilagodbe doze.
Vorikonazol 200 mg dva puta dnevno	<u>vorikonazol</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>etravirin</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 vorikonazol mogu se primjenjivati bez prilagodbe doze.

ANTIMALARIJSKI LIJEKOVI		
Artemeter/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 doza u 0., 8., 24., 36., 48. i 60. satu	<u>artemeter</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>dihidroartemisinin</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>lumefantrin</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>etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C _{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C _{max} ↔ 1,11 (1,06-1,17)	Opravdano je pažljivo praćenje antimalarijskog odgovora kada se INTELENCE istodobno primjenjuje s artemeter/lumefantrinom jer značajno smanjenje izloženosti artemeteru i njegovom aktivnom metabolitu, dihidroartemisininu, može rezultirati smanjenom antimalarijskom djelotvornošću. Nije potrebna prilagodba doze za INTELENCE.
ANTIMIKOBAKTERIJSKI LIJEKOVI		
Rifampicin Rifapentin	Nije ispitano. Očekuje se da će rifampicin i rifapentin smanjiti koncentracije etravirina u plazmi. INTELENCE treba primjenjivati zajedno s pojačanim IP. Rifampicin je kontraindiciran u kombinaciji s pojačanim IP.	Kombinacija se ne preporučuje.
Rifabutin 300 mg jedanput dnevno	S udruženim pojačanim IP: Nije provedeno ispitivanje interakcije. Na temelju podataka iz prošlosti, može se očekivati smanjenje izloženosti etravirinu, a može se očekivati i povećanje izloženosti rifabutinu a osobito 25-O-dezacetil-rifabutinu. Bez udruženih pojačanih IP (izvan preporučene indikacije za etravirin) <u>rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C _{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) C _{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03) <u>25-O-dezacetil-rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C _{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) C _{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C _{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)	Kombinacija lijeka INTELENCE s pojačanim IP-ima i rifabutinom trebala bi se upotrebljavati s oprezom zbog rizika od smanjenja izlaganja etravirinu i zbog rizika povećanja rifabutina i izloženosti 25-O-dezacetil-rifabutinu. Preporučuje se pažljivo motrenje virološkog odgovora i nuspojava vezanih uz rifabutin. Molimo pogledati informacije o povezanim IP-ima za prilagodbu doze rifabutina koja bi se trebala primijeniti.
BENZODIAZEPINI		
Diazepam	Nije ispitivano. Očekuje se da će etravirin povećati koncentracije diazepama u plazmi.	Treba razmotriti alternative diazepamu.
KORTIKOSTEROIDI		
Deksametazon (sistemska)	Nije ispitano. Očekuje se da će deksametazon smanjiti koncentracije etravirina u plazmi.	Sistemska deksametazon treba primjenjivati s oprezom ili treba razmotriti druge mogućnosti, osobito za kroničnu primjenu.

KONTRACEPTIVI NA BAZI ESTROGENA		
Etinilestradiol 0,035 mg jedanput dnevno. Noretindron 1 mg jedanput dnevno	<u>etinilestradiol</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>noretindron</u> AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C _{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) C _{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) <u>etravirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Kombinaciju kontracepcijskih sredstava na bazi estrogena i/ili progesterona i INTELENCE može se koristiti bez prilagodbe doze.
ANTIVIRUSNI LIJEKOVI IZRAVNOG UČINKA NA HEPATITIS C VIRUS (HCV)		
Ribavirin	Nije ispitivano, ali ne očekuje se nikakva interakcija temeljem eliminacije ribavirina renalnim putem.	Kombinacija lijeka INTELENCE i ribavirina može se primijeniti bez prilagodbe doze.
Daklatasvir	Nije ispitano. Istodobna primjena etravirina s daklatasvirom može sniziti koncentracije daklatasvira.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka INTELENCE i daklatasvira.
Elbasvir/grazoprevir	Nije ispitano. Istodobna primjena etravirina s elbasvirom/grazoprevirom može sniziti koncentracije elbasvira i grazoprevira, što dovodi do smanjenog terapijskog učinka elbasvira/grazoprevira.	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
BILJNI LIJEKOVI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nije ispitano. Očekuje se da će gospina trava smanjiti koncentracije etravirina u plazmi.	Kombinacija se ne preporučuje.
INHIBITORI HMG CO-A REDUKTAZE		
Atorvastatin 40 mg jedanput dnevno	<u>atorvastatin</u> AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-OH-atorvastatin</u> AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>etravirin</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 se može dati u kombinaciji s atorvastatinom bez ikakve prilagodbe doze, međutim, dozu atorvastatina možda će trebati prilagoditi na temelju kliničkog odgovora.
Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Nije ispitano. Ne očekuje se interakcija između pravastatina i etravirina. <u>Lovastatin</u> , <u>rosuvastatin</u> i <u>simvastatin</u> supstrati su za CYP3A4 i njihova istovremena primjena s etravirinom može rezultirati nižim koncentracijama inhibitora HMG Co-A reduktaze u plazmi. <u>Fluvastatin</u> i <u>rosuvastatin</u> metabolizira enzim CYP2C9 i njihova istovremena primjena s etravirinom može rezultirati višim koncentracijama inhibitora HMG Co-A reduktaze u plazmi.	Za ove inhibitore HMG Co-A reduktaze može biti potrebna prilagodba doze.
ANTAGONISTI H₂-RECEPTORA		
Ranitidin 150 mg dva puta dnevno	<u>etravirin</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE se može primjenjivati istodobno s antagonistima receptora H ₂ bez prilagodbe doze.

IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus	Nije ispitano. Očekuje se da će etravirin smanjiti koncentracije ciklosporina, sirolimusa i takrolimusa u plazmi.	Istovremena primjena sa sustavnim imunosupresantima treba se izvršiti s oprezom, budući da može doći do utjecaja na koncentraciju ciklosporina, sirolimusa ili takrolimusa u plazmi kad se primjenjuju istodobno s lijekom INTELENCE
OPIJATNI ANALGETICI		
Metadon pojedinačna doza u rasponu od 60 mg do 130 mg jedanput dnevno	<u>R(-) metadon</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(+) metadon</u> AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C _{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) C _{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>etravirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Nisu bile tražene nikakve promjene u doziranju metadona temeljem kliničkog statusa, tijekom ili nakon razdoblja istodobne primjene lijeka INTELENCE.
INHIBITORI FOSFODIESTRAZE TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil 50 mg, jednokratna doza Tadalafil Vardenafil	<u>sildenafil</u> AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-desmetil-sildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Istodobna primjena PDE-5 inhibitora i lijeka INTELENCE može zahtijevati prilagodbu doze PDE-5 inhibitora kako bi se postigao željeni klinički učinak.
INHIBITORI AGREGACIJE TROMBOCITA		
Klopidogrel	<i>In vitro</i> podaci pokazuju da etravirin pokazuje inhibiciju prema CYP2C19. Kroz takvu inhibiciju CYP2C19 <i>in vivo</i> postoji mogućnost inhibicije metabolizma klopidogrela u njegov aktivni metabolit etravirinom. Nije dokazana klinička važnost ove interakcije.	Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena etravirina i klopidogrela.
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
Omeprazol 40 mg jedanput dnevno	<u>etravirin</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C _{min} NP C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE se može primjenjivati istodobno s inhibitorima protonske pumpe bez prilagodbe doze.
SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVNE POHRANE SEROTONINA (SSRI)		
Paroksetin 20 mg jedanput dnevno	<u>paroksetin</u> AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C _{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) C _{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) C _{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE se može primjenjivati istodobno s paroksetinom bez prilagodbe doze.

^a Usporedba na temelju povijesnih kontrola.

^b Ispitivanje je provedeno s tenofoviridizoproksilfumaratom 300mg primijenjenim jedanput dnevno

Napomena: U ispitivanjima interakcije lijekova primjenjivale su se različite formulacije i/ili doze etravirina koje su dovele do sličnog stupnja izloženosti, stoga su interakcije koje vrijede za jednu formulaciju relevantne i za druge formulacije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kao opće pravilo pri donošenju odluke o primjeni antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV infekcije u trudnica te posljedično radi smanjenja rizika vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenče, potrebno je uzeti u obzir podatke iz ispitivanja na životinjama kao i klinička iskustva kod trudnica kako bi se odredila sigurnost za plod.

Prijelaz etravirina kroz placentu opažen je u skotnih ženki štakora, ali nije poznato dolazi li do tog prijelaza i u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke vezano uz trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Na temelju podataka dobivenih iz ispitivanja na životinjama, malo je vjerovatan rizik od malformacija kod ljudi. Klinički podaci ne ukazuju na pitanja sigurnosti, ali su vrlo ograničeni.

Dojenje

Etravirin se izlučuje u majčino mlijeko.

Zbog potencijala za štetne događaje kod dojenčadi, ženama treba savjetovati da ne doje ako uzimaju lijek INTELENCE. Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

Ne postoje podaci o učinku etravirina na plodnost u čovjeka. U štakora liječenje etravirinom nije imalo učinka na parenje ili plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

INTELENCE malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nisu provedena ispitivanja učinka lijeka INTELENCE na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Nuspojave poput somnolencije i vrtoglavice prijavljene su kod bolesnika liječenih etravirinom i potrebno ih je uzeti u obzir pri procjeni bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najučestalije nuspojave (incidencija $\geq 10\%$) na lijek svih intenziteta prijavljenih za etravirin bile su osip, dijareja, mučnina i glavobolja. U ispitivanju faze III, učestalosti prekida primjene lijeka zbog nuspojava bile su 7,2% u bolesnika koji su primali etravirin. Najčešća nuspojava koja je dovela do prekida liječenja bila je osip.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave koje su prijavljene kod bolesnika liječenih etravirinom sažete su u tablici 3. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema manjoj ozbiljnosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10000$).

Tablica 3: Nuspojave zabilježene uz etravirin u kliničkim ispitivanjima i razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave
Poremećaji krvi i	često	trombocitopenija, anemija, sniženi neutrofili

limfnog sustava	manje često	snižen broj bijelih krvnih stanica
Poremećaji imunološkog sustava	često	preosjetljivost na lijek
	manje često	sindrom imunološke rekonstitucije
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	dijabetes melitus, hiperglikemija, hiperkolesterolemija, povišen lipoprotein niske gustoće (LDL), hipertrigliceridemija, hiperlipidemija, dislipidemija, anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	često	anksioznost, nesanica, poremećaji spavanja
	manje često	stanje smetenosti, dezorijentiranost, noćne more, nervoza, abnormalni snovi
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	česte	periferna neuropatija, parestezija, hipoestezija, amnezija, somnolencija
	manje često	konvulzije, sinkopa, tremor, hipersomnija, poremećaj pažnje
Poremećaji oka	često	zamagljen vid
Poremećaji uha i labirinta	manje često	vertoglavica
Srčani poremećaji	često	infarkt miokarda
	manje često	fibrilacija atrija, angina pectoris
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija
	rijetko	hemoragijski moždani udar ^a
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	dispneja pri naporu
	manje često	bronhospazam
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljevanje, mučnina
	često	gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, abdominalna bol, abdominalna distenzija, flatulencija, gastritis, konstipacija, suha usta, stomatitis, povišena lipaza, povišena amilaza u krvi
	manje često	pankreatitis, hematemeza, dizanje želuca
Poremećaji jetre i žuči	često	povišena alanin aminotransferaza (ALT), povišena aspartat aminotransferaza (AST)
	manje često	hepatitis, hepatička steatoza, citolitički hepatitis, hepatomegalija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip
	često	noćna znojenja, suha koža, prurigo
	manje često	angioneurotski edem ^a , oticanje lica, hiperhidroza
	rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom ^a , multififormni eritem ^a
	vrlo rijetko	toksična epidermalna nekroliza ^a , DRESS ^b
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	zatajenje bubrega, povišen kreatinin u krvi
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor
	manje često	tromost

^a Ove nuspojave bile su zabilježene u ostalim kliničkim ispitivanjima osim DUET-1 i DUET-2.

^b Ove nuspojave bile su zabilježene tijekom razdoblja nakon stavljanja etravirina u promet.

Opis odabranih nuspojava

Osip

Osip je bio najčešće blag do umjeren, obično makularan do makulopapularan ili eritematozan, većinom se javljao u drugom tjednu terapije, a bio je manje učestalosti nakon 4. tjedna. Osip je

uglavnom bio samoograničavajući i obično je nestajao u roku od 1-2 tjedna uz kontinuirano liječenje (vidjeti dio 4.4). U ispitivanjima DUET incidencija osipa bila je veća kod žena nego kod muškaraca u skupini koja je primala etravirin (osip $\geq$ stupanj 2 bio je prijavljen u 9/60 [15,0%] žena naspram 51/539 [9,5%] muškaraca; prekidi zbog osipa bili su prijavljeni u 3/60 [5,0%] žena naspram 10/539 [1,9%] muškaraca) (vidjeti dio 4.4). Razlika u spolu nije bilo kod procjene težine ili prestanka liječenja zbog osipa. Klinički podaci su ograničeni, te se povećani rizik kožnih reakcija kod bolesnika koji su prethodno imali slučajeve kožnih reakcija vezane uz NNRTI ne može isključiti (vidjeti dio 4.4).

Metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke rekonstitucije

Kod bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije (KART) može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 godine do manje od 18 godina)

Ocjena sigurnosti lijeka u djece i adolescenata temelji se na dvama ispitivanjima sa samo jednom skupinom. PIANO (TMC125-C213) je ispitivanje faze II u kojem je 101 pedijatrijski bolesnik zaražen virusom HIV-1 u dobi od 6 godina do manje od 18 godina koji je prethodno bio liječen antiretrovirusnom terapijom primao INTELENCE u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. TMC125-C234/IMPAACT P1090 je ispitivanje faze I/II u kojem je 26 pedijatrijskih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 u dobi od 1 godine do manje od 6 godina koji su prethodno bili liječeni antiretrovirusnom terapijom primao INTELENCE u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

U ispitivanjima PIANO i TMC125-C234/IMPAACT P1090 učestalost, vrsta i težina nuspojava u pedijatrijskih bolesnika bile su usporedive s onima primijećenima u odraslih. U ispitivanju PIANO osip je češće prijavljen u ženskih ispitanika nego u muških ispitanika (osip $\geq$ stupnja 2 bio je prijavljen u 13/64 [20,3%] žena naspram 2/37 [5,4%] muškaraca; prekidi zbog osipa bili su prijavljeni u 4/64 [6,3%] žena naspram 0/37 [0%] muškaraca) (vidjeti dio 4.4). Osip je najčešće bio blag do umjeren, makularno/papularne vrste, i pojavio se u drugom tjednu liječenja. Osip je bio većinom samo-ograničavajući i općenito se povukao tijekom 1 tjedna na neprekinutoj terapiji.

U retrospektivnom kohortnom ispitivanju provedenom nakon stavljanja lijeka u promet s ciljem potvrđivanja dugoročnog sigurnosnog profila etravirina u djece i adolescenata zaraženih virusom HIV-1 koji su primali etravirin zajedno s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje infekcije virusom HIV-1 (N = 182), prijavljena incidencija Stevens-Johnsonova sindroma (1%) bila je viša od one prijavljene u kliničkim ispitivanjima u odraslih (< 0,1%).

Ostale posebne populacije

Bolesnici istodobno zaraženi virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

U analizi udruženih podataka iz ispitivanja DUET-1 i DUET-2, incidencija nuspojava vezanih uz jetru bila je viša u ispitanika istodobno zaraženih virusom hepatitisa B i hepatitisa C liječenih etravirinom nego u skupini istodobno zaraženih ispitanika u skupini koja je primala placebo. U tih bolesnika INTELENCE treba primjenjivati s oprezom (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema podataka vezanih uz simptomatsko predoziranje s etravirinom, ali moguće je da će najčešći zabilježeni simptomi biti najčešće nuspojave etravirina, npr. osip, proljev, mučnina i glavobolja. Ne postoji poseban antidot za predoziranje etravirinom. Liječenje predoziranja lijekom INTELENCE sastoji se od općih potpornih mjera koje uključuju praćenje vitalnih funkcija i nadzor kliničkog statusa bolesnika. S obzirom da se etravirin u velikoj mjeri veže na proteine, nije vjerojatno da bi dijaliza značajno uklonila djelatnu tvar.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirotici za sustavnu primjenu, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AG04.

Mehanizam djelovanja

Etravirin je NNRTI virusa humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1). Etravirin se veže izravno na reverznu transkriptazu (RT) i blokira aktivnosti DNK polimeraze koje su ovisne o RNK i DNK narušavanjem katalitičkog mjesta enzima.

Antivirusno djelovanje *in vitro*

Etravirin pokazuje aktivnost protiv divljeg tipa virusa HIV-1 u linijama T-stanica i primarnim stanicama, pri čemu se medijan vrijednosti EC_{50} kreće u rasponu od 0,9 do 5,5 nM. Etravirin pokazuje aktivnost protiv primarnog izolata HIV-1 iz skupine M (podtipovi A, B, C, D, E, F i G) uz vrijednosti EC_{50} u rasponu od 0,3 do 1,7 nM, i primarnog izolata HIV-1 iz skupine O uz vrijednosti EC_{50} u rasponu od 11,5 do 21,7 nM. Iako etravirin *in vitro* pokazuje djelovanje protiv divljeg tipa HIV-2 uz srednju vrijednost EC_{50} u rasponu od 5,7 do 7,2 μ M, ne preporučuje se liječenje infekcije HIV-2 etravirinom budući da ne postoje klinički podaci. Etravirin zadržava djelovanje protiv virusnih sojeva HIV-1 otpornih na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze i/ili inhibitore proteaze. Osim toga, etravirin pokazuje stupanj promjene (eng. fold change, FC) kod $EC_{50} \leq 3$ nasuprot 60% od 6171 kliničkih izolata otpornih na NNRTI.

Rezistencija

Djelotvornost etravirina u odnosu na rezistenciju prema NNRTI na početku liječenja bila je uglavnom analizirana kad se etravirin davao u kombinaciji s darunavirom/ritonavirom (DUET-1 i DUET-2). U usporedbi s ostalim skupinama antiretrovirusnih lijekova, pojačani inhibitori proteaze kao što su darunavir/ritonavir predstavljaju veću prepreku razvoju rezistencije. Točka promjene u kojoj se smanjuje djelotvornost etravirina (> 2 mutacije povezane s etravirinom na početku liječenja, vidjeti dio s kliničkim rezultatima) primjenjiva je kada se etravirin daje u kombinaciji s pojačanim inhibitorima proteaze. Ta bi točka promjene mogla biti niža u terapiji antiretrovirusnim lijekovima koja ne uključuje pojačani inhibitor proteaze.

U kliničkim ispitivanjima faze III DUET-1 i DUET-2 mutacije koje su se najčešće razvile u bolesnika s neuspjelim virološkim odgovorom na način liječenja etravirinom bile su V108I, V179F, V179I, Y181C i Y181I i obično su se pojavljivale u pozadini višestrukih drugih NNRTI mutacija povezanih s

rezistencijom (RAM). U svim drugim ispitivanjima provedenima s etravirinom u bolesnika zaraženih virusom HIV-1, najčešće su se javljale sljedeće mutacije: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C i H221Y.

Ukrižena rezistencija

Nakon neuspjelog virološkog odgovora na liječenje koji uključuje etravirin, ne preporučuje se bolesnike liječiti efavirenzom i/ili nevirapinom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prethodno liječeni odrasli bolesnici

Pivotalna ispitivanja

Dokaz djelotvornosti etravirina temelji se na podacima dobivenima u 2 ispitivanja faze III, DUET-1 i DUET-2, u trajanju od 48 tjedana. Ta su ispitivanja identično ustrojena i u oba ispitivanja opažena je slična djelotvornost etravirina. Rezultati koji slijede odnose se na udružene podatke iz dva ispitivanja.

Plan kliničkog ispitivanja

- Plan ispitivanja: randomizirano (1:1), dvostruko slijepo, placebo kontrolirano.
- Način liječenja: etravirin u usporedbi s placebo, uz osnovno liječenje (BR) koje uključuje darunavir/ritonavir (DRV/rtv), N(t)RTI prema izboru ispitivača i enfuvirtid (ENF) po izboru.
- Glavni kriteriji za uključivanje:
 - opterećenje virusom HIV-1 u plazmi > 5000 HIV-1 RNK kopija/ml na probiru
 - 1 ili više mutacija povezanih s NNRTI rezistencijom (RAM, eng. resistance-associated mutations) na probiru ili u prethodnoj genotipizaciji (tj. (arhivirana rezistencija)
 - 3 ili više primarnih IP mutacija na probiru
 - na stabilnom liječenju antiretrovirusnim lijekovima najmanje 8 tjedana.
- Stratifikacija: Randomizacija je bila stratificirana prema namjeri primjene ENF u BR, prethodnoj primjeni darunavira i probiru virusnog opterećenja.
- Virološki odgovor je definiran kao postizanje potvrđenog nemjerljivog virusnog opterećenja (< 50 HIV-1 RNK kopija/ml).

Sažetak rezultata djelotvornosti

Tablica 4: Objedinjeni 48-tjedni podaci za DUET-1 i DUET-2

	etravirin + BR N = 599	Placebo + BR N = 604	Razlika liječenja (95% CI)
<i>Početne vrijednosti</i>			
Medijan HIV-1 RNK u plazmi	4,8 log ₁₀ kopija/ml	4,8 log ₁₀ kopija/ml	
Medijan broja CD4 stanica	99 x 10 ⁶ stanica/l	109 x 10 ⁶ stanica/l	
<i>Ishodi</i>			
Potvrđeno nemjerljivo virusno opterećenje (< 50 HIV-1 RNK kopija/ml) ^a n (%)			
Ukupno	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
Nije <i>de novo</i> ENF	254 (57,0%)	147 (33,0%)	23,9% (17,6%; 30,3%) ^f
< 400 HIV-1 RNK kopija/ml ^a n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%) ^d
Prosječna promjena HIV-1 RNK log ₁₀ u odnosu na početnu vrijednost (log ₁₀ kopija/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c

Prosječna promjena broja CD4 stanica od početne ($\times 10^6/l$) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Bilo koja bolest koja definira AIDS i/ili smrt, n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9%; -0,9%) ^e

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema algoritmu TLOVR (TLOVR = vrijeme do gubitka virološkog odgovora).

^b Bolesnicima koji nisu završili ispitivanje pripisana je vrijednost neuspjeha

^c Razlike liječenja dobiju se na temelju prosječnih vrijednosti najmanjih kvadrata iz modela ANCOVA uključujući faktore stratifikacije. P-vrijednost < 0,0001 za prosječno smanjenje HIV-1 RNK; P-vrijednost = 0,0006 za prosječnu promjenu broja CD4 stanica.

^d Interval pouzdanosti oko opažene razlike u stopama odgovora; P-vrijednost < 0,0001 za model logističke regresije, uključujući faktore stratifikacije.

^e Interval pouzdanosti oko opažene razlike u stopama odgovora; P-vrijednost = 0,0408.

^f Interval pouzdanosti oko opažene razlike u stopama odgovora; P-vrijednost iz CMH testa za kontrolu stratifikacijskih faktora = 0,0199 za *de novo* i < 0,0001 za *ne de novo*.

Budući da je postojala značajna interakcija između liječenja i ENF, primarna analiza provedena je za 2 ENF sloja (bolesnici koji su ponovo uzimali ili koji nisu uzimali ENF u usporedbi s bolesnicima koji su primjenjivali ENF *de novo*). Rezultati analize podataka iz 48. tjedna ispitivanja DUET-1 i DUET-2 pokazali su da je skupina koja je primala etravirin bila superiorna u odnosu na skupinu koja je primala placebo bez obzira na to je li ENF primjenjivan ($p = 0,0199$) ili nije primjenjivan ($p < 0,0001$) *de novo*. Rezultati te analize (podaci u 48. tjednu) prema ENF skupini prikazani su u tablici 4.

Značajno manje bolesnika u skupini liječenoj etravirinom dostiglo je kliničku mjeru ishoda (AIDS – vezana bolest i/ili smrt) u odnosu na skupinu koja je primala placebo ($p = 0,0408$).

Analiza virološkog odgovora podskupina (definiranog kao virusno opterećenje < 50 HIV-1 RNK kopija/ml) u 48. tjednu na temelju početnog virusnog opterećenja i početnog broja CD4 stanica (udruženi podaci ispitivanja DUET) prikazani su u tablici 5.

Tablica 5: Objedinjeni podaci za DUET-1 i DUET-2

Podskupine	Postotak ispitanika s HIV-1 RNK < 50 kopija/ml u 48. tjednu	
	etravirin + BR N = 599	Placebo + BR N = 604
Početne vrijednosti HIV-1 RNK < 30.000 kopija/ml	75,8%	55,7%
≥ 30.000 i < 100.000 kopija/ml	61,2%	38,5%
≥ 100.000 kopija/ml	49,1%	28,1%
Početni broj CD4 stanica ($\times 10^6/l$) < 50	45,1%	21,5%
≥ 50 i < 200	65,4%	47,6%
≥ 200 i < 350	73,9%	52,0%
≥ 350	72,4%	50,8%

Napomena: Pripisane vrijednosti izračunate prema algoritmu TLOVR (TLOVR = vrijeme do gubitka virološkog odgovora)

Početni genotip ili fenotip i analize virološkog ishoda

U ispitivanjima DUET-1 i DUET-2, prisutnost 3 ili više sljedećih mutacija: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A i G190S, (etravirin RAMs) na početku, bila je povezana sa smanjenim virološkim odgovorom na etravirin (vidjeti tablicu 6). Te pojedinačne mutacije javljale su se u prisutnosti drugih NNRTI RAMova. V179F nikada nije bio prisutan bez Y181C.

Zaključci vezani uz važnost pojedinačnih mutacija ili mutacijskih obrazaca podliježu promjeni s dodatnim podacima te se preporučuje uvijek konzultirati važeće sustave za tumačenje za analize rezultata ispitivanja rezistencije.

Tablica 6: Udio ispitanika s < 50 HIV-1 RNK kopija/ml u 48. tjednu prema početnom broju mutacija povezanih s rezistencijom (RAM) na etravirin u populaciji iz koje nisu isključeni ispitanici s virološkim neuspjehom prema združenim podacima ispitivanja DUET-1 i DUET-2

Početni broj RAM za etravirin*	Skupine etravirina N = 549	
	Ponovo primjenjivan/nije primjenjivan ENF	<i>de novo</i> ENF
Svi rasponi	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)
	Skupine na placebo N = 569	
Svi rasponi	37,1% (147/396)	64,1% (93/145)

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

Napomena: svi bolesnici u ispitivanjima DUET primili su osnovno liječenje koje se sastojalo od darunavira/rtv, NRTI prema izboru ispitivača i enfuvirtida kao opcija.

Prisutnost samo K103N, koja je na početku ispitivanja DUET-1 i DUET-2 bila NNRTI mutacija s najvećom prevalencijom, nije bila ustanovljena kao mutacija povezana s rezistencijom na etravirin. Nadalje, prisutnost samo te mutacije nije utjecala na odgovor u skupini koja je primala etravirin. Za zaključak o utjecaju K103N kada je povezan s drugim mutacijama NNRTI, potrebni su dodatni podaci.

Podaci ispitivanja DUET pokazuju da je početni stupanj promjene (engl. *fold change*, FC) u vrijednosti EC₅₀ za etravirin bio prediktor virološkog ishoda, uz postupno smanjenje odgovora opaženo iznad FC 3 i FC 13.

Podskupine FC temelje se na izabranim populacijama bolesnika u ispitivanjima DUET-1 i DUET-2 i ne smatra se da predstavljaju konačne prijelomne točke kliničke osjetljivosti za etravirin.

Eksploratorna (engl. head to head) usporedba s inhibitorom proteaze kod bolesnika koji prethodno nijima nisu bili liječeni (ispitivanje TMC125-C227)

Ispitivanje TMC125-C227 bilo je eksplorativno, randomizirano, otvoreno ispitivanje s aktivnom kontrolom kojim se ispitivala djelotvornost i sigurnost primjene etravirina u liječenju izvan odobrenih indikacija. U ispitivanju TMC125-C227, etravirin (N = 59) je primjenjivan uz 2 NRTI prema izboru ispitivača (tj. bez IP pojačanih ritonavinom) i uspoređen s kombinacijom inhibitora proteaze i 2 NRTI koju je odredio ispitivač (N = 57). Populacija u ispitivanju obuhvaćala je bolesnike koji prethodno nisu primali inhibitore proteaze, ali su liječeni s NNRTI i imali su dokazanu rezistenciju na NNRTI.

U 12. tjednu virološki odgovor bio je veći u kontrolnoj skupini koja je primala IP (-2,2 log₁₀ kopija/ml od početne vrijednosti; n = 53) nego u skupini koja je primala etravirin (-1,4 log₁₀ kopija/ml u odnosu na početnu vrijednost; n = 40). Ova razlika između liječenih skupina bila je statistički značajna.

Na temelju rezultata tih ispitivanja, etravirin se ne preporučuje za primjenu u kombinaciji s N(t)RTI samo u bolesnika koji su imali virološki neuspjeh u režimu liječenja s NNRTI i N(t)RTI.

Pedijatrijska populacija

Prethodno liječeni pedijatrijski bolesnici (u dobi od 6 do manje od 18 godina)

PIANO je ispitivanje faze II s jednom skupinom, u kojem je procijenjena farmakokinetika, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost etravirina u 101 pedijatrijskog bolesnika zaraženog HIVom-1, u dobi od 6 do manje od 18 godina i težine najmanje 16 kg, koji je prethodno liječen antiretrovirusnim lijekovima. Ispitivanje je uključilo bolesnike sa stabilnom, ali virološki neuspješnom, antiretrovirusnom shemom liječenja s potvrđenim HIV-1 RNK virusnim opterećenjem u plazmi ≥ 500 kopija/ml. Prilikom probira zahtijevala se osjetljivost virusa na etravirin.

Medijan početne vrijednosti HIV-1 RNK u plazmi bio je 3,9 log₁₀ kopija/ml, a medijan početnog broja CD4 stanica bio je 385 x 10⁶ stanica/l.

Tablica 7: Virološki odgovori (ITT - TLOVR), promjena u odnosu na početnu vrijednost log₁₀ virološkog opterećenja (NC = F), i u odnosu na početnu vrijednost CD4 postotka i broja stanica (NC = F) u 24. tjednu TMC125-C213 i udruženih DUET ispitivanja

Ispitivanje Dob prilikom probira Skupina liječenja	TMC125-C213 6 do < 12 godina ETR N = 41	TMC125-C213 12 do < 18 godina ETR N = 60	TMC125-C213 6 do < 18 godina ETR N = 101	Udružena DUET ispitivanja ≥ 18 godina ETR N = 599
Virološki parametri				
Virusno opterećenje < 50 kopija/ml u 24. tjednu, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Virusno opterećenje < 400 kopija/ml u 24. tjednu, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
≥ 1 log ₁₀ pad u odnosu na početnu vrijednost u 24. tjednu, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost log ₁₀ virusnog opterećenja (kopija/ml) u 24. tjednu, srednja vrijednost (SE) i medijan (raspon)	-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)
Imunološki parametri				
Promjena u odnosu na početnu vrijednost broja stanica CD4 (x 10 ⁶ stanica/l), srednja vrijednost (SE) i medijan (raspon)	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)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost CD4 postotka, medijan (raspon)	4% (-9; 20)	3% (-4; 14)	4% (-9; 20)	3% (-7; 23)

N = broj ispitanika s podacima; n = broj opservacija.

U 48. tjednu, 53,5% od svih pedijatrijskih bolesnika imalo je potvrđeno nemjerljivo virusno opterećenje < 50 HIV-1 RNK kopija/ml prema TLOVR algoritmu. Udio pedijatrijskih bolesnika s < 400 HIV-1 RNK kopija/ml bio je 63,4%. Srednja promjena vrijednosti u odnosu na početnu vrijednost HIV-1 RNK u plazmi do 48. tjedna bila je -1,53 log₁₀ kopija/ml, a porast u odnosu na početnu vrijednost srednje vrijednosti broja CD4 stanica bio je 156 x 10⁶ stanica/l.

Prethodno liječeni pedijatrijski bolesnici (u dobi od 1 godine do manje od 6 godina)

TMC125-C234/IMPAACT P1090 je ispitivanje faze I/II u kojem su se ocjenjivale farmakokinetika, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost lijeka INTELENCE u 20 pedijatrijskih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 u dobi od 2 do manje od 6 godina koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju (kohorta I) i 6 pedijatrijskih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 u dobi od 1 do manje od 2 godine koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju (kohorta II). U kohortu III (bolesnici u dobi od ≥ 2 mjeseca do < 1 godine) nije bio uključen nijedan bolesnik. U ispitivanje su bili uključeni bolesnici koji su doživjeli virološki neuspjeh uz antiretrovirusnu terapiju tijekom najmanje 8 tjedana ili oni kod kojih je terapija bila prekinuta tijekom najmanje 4 tjedna, a koji su u anamnezi imali virološki neuspjeh tijekom liječenja antiretrovirusnim lijekovima. Bolesnici su morali imati potvrđeno virusno

opterećenje u plazmi > 1000 HIV-1 RNK kopija/ml bez dokaza fenotipske rezistencije na etravirin pri probiru.

U Tablici 8 sažeto su prikazani rezultati za virološki odgovor u ispitivanju TMC125-C234/IMPAACT P1090.

Tablica 8: Virološki odgovori (ITT populacija - FDA Snapshot*) u 48. tjednu ispitivanja TMC125-C234/IMPAACT P1090

	Kohorta I ≥ 2 do < 6 godina (N = 20)	Kohorta II ≥ 1 do < 2 godine (N = 6)
Početak ispitivanja		
HIV-1 RNK u plazmi	4,4 log ₁₀ kopija/ml	4,4 log ₁₀ kopija/ml
Medijan broja CD4+ stanica Postotak medijana broja CD4+ stanica	817,5 × 10 ⁶ stanica/l (27,6%)	1491,5 × 10 ⁶ stanica/l (26,9%)
48. tjedan		
Virološki odgovor (virusno opterećenje u plazmi < 400 HIV-1 RNK kopija/ml)	16/20 (80,0%)	1/6 (16,7%)
Medijan promjene vrijednosti HIV-1 RNK u plazmi od početka ispitivanja do 48. tjedna	-2,31 log ₁₀ kopija/ml	-0,665 log ₁₀ kopija/ml
Medijan promjene broja CD4+ stanica od početne vrijednosti	298,5 × 10 ⁶ stanica/l (5,15%)	0 × 10 ⁶ stanica/l (-2,2%)

N=broj ispitanika po liječenoj skupini.

* U populaciji predviđenoj za liječenje prema FDA algoritmu za globalnu snimku distribuiranog sustava.

Analize podskupina pokazale su da je među ispitanicima u dobi od 2 do manje od 6 godina virološki odgovor [HIV RNK < 400 kopija/ml] iznosio 100,0% [6/6] u ispitanika koji su tabletu etravirina gutali cijelu, 100% [4/4] u ispitanika koji su uzimali kombinaciju etravirina otopljenog u tekućini i etravirina u obliku cijele tablete te 60% [6/10] u ispitanika koji su uzimali etravirin otopljen u tekućini. Od 4 ispitanika koji nisu postigli virološki odgovor i koji su uzimali etravirin otopljen u tekućini, kod 3 ispitanika utvrđeni su virološki neuspjeh i poteškoće s pridržavanjem liječenja, dok je jedan ispitanik prekinuo liječenje prije 48. tjedna zbog sigurnosnih razloga.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka INTELENCE u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u infekciji virusom humane imunodeficijencije, uvjeti zadani po Planu istraživanja u pedijatrijskoj populaciji (PIP-u), za odobrenu indikaciju (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Trudnoća i postpartalno razdoblje

U ispitivanju s 15 trudnica, procijenjen je etravirin (200 mg dva puta dnevno) u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće i postpartalnog razdoblja, pri čemu se pokazalo da je izloženost ukupnom etravirinu općenito veća tijekom trudnoće u odnosu na postpartalno razdoblje, što se manje pokazalo za izloženost nevezanom etravirinu (vidjeti dio 5.2). U ovom ispitivanju nisu zabilježeni novi klinički značajni sigurnosni podaci ni u majki ni u novorođenčadi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva etravirina procijenjena su u odraslih zdravih ispitanika te u odraslih i pedijatrijskih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji su prethodno bili liječeni. Izloženost etravirinu bila je manja (35-50%) u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 nego u zdravih ispitanika.

Tablica 9: Populacijska farmakokinetička procjena za etravirin 200 mg dva puta dnevno u odraslih ispitanika zaraženih HIVom-1 (integrirani podaci iz ispitivanja faze III u 48. tjednu)*

Parametar	Etravirin 200 mg dva puta dnevno N = 575
AUC _{12h} (ng•h/ml)	
Geometrijska srednja vrijednost ± standardna devijacija	4,522 ± 4,710
Medijan (raspon)	4,380 (458 - 59,084)
C _{0h} (ng/ml)	
Geometrijska srednja vrijednost ± standardna devijacija	297 ± 391
Medijan (raspon)	298 (2 - 4,852)

* Svi ispitanici zaraženi HIVom-1 uključeni u klinička ispitivanja faze III primili su darunavir/ritonavir 600/100 mg dva puta dnevno kao dio osnovnog liječenja. Stoga, procjene farmakokinetičkih parametara koje su prikazane u tablici uzimaju u obzir smanjenje farmakokinetičkih parametara etravirina radi istodobne primjene etravirina s darunavirom/ritonavinom.

Napomena: Medijan vezanja proteina prilagođen prema EC₅₀ za MT4 stanice zaražene s HIV-1/IIIB *in vitro* = 4 ng/ml.

Apsorpcija

Intravenska formulacija etravirina nije dostupna, pa je prema tome apsolutna bioraspoloživost etravirina nepoznata. Nakon peroralne primjene s hranom, maksimalna koncentracija etravirina u plazmi obično se postiže unutar 4 sata.

U zdravih ispitanika na apsorpciju etravirina ne utječe istodobna peroralna primjena ranitidina ili omeprazola, lijekova za koje se zna da povećavaju pH u želucu.

Utjecaj hrane na apsorpciju

Sistemska izloženost (AUC) etravirinu bila je smanjena za oko 50% kada je etravirin primjenjivan natašte u usporedbi s primjenom nakon obroka. Stoga se INTELENCE treba uzimati nakon obroka.

Distribucija

Etravirin je otprilike 99,9% vezan na proteine plazme, uglavnom na albumin (99,6%) i α₁-kiseli glikoprotein (97,66%-99,02%) *in vitro*. Raspodjela etravirina u odjeljke osim plazme (npr. cerebrospinalna tekućina, sekrecije genitalnog trakta) nije procijenjena u ljudi.

Biotransformacija

In vitro pokusi s mikrosomima humane jetre pokazuju da etravirin uglavnom prolazi oksidativni metabolizam putem sustava jetenog citokroma CYP450 (CYP3A), a u manjoj mjeri skupina izoenzima CYP2C, nakon čega slijedi glukuronidacija.

Eliminacija

Nakon primjene doze radioaktivno obilježenog C¹⁴-etravirina u stolici je nađeno 93,7%, a u mokraći 1,2% primijenjene doze etravirina C¹⁴. Nepromijenjeni etravirin odgovoran je za 81,2% do 86,4% primijenjene doze u stolici. Nepromijenjeni etravirin u stolici vjerojatno je neapsorbirani lijek. Nepromijenjeni etravirin nije otkriven u mokraći. Terminalni poluvijek etravirina bio je približno 30-40 sati.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 godine do manje od 18 godina)

Farmakokinetika etravirina u 122 bolesnika zaražena HIVom-1, koja su prethodno liječena antiretrovirusnim lijekovima, u dobi od 1 godine do manje od 18 godina, pokazala je usporedive rezultate za izloženost etravirinu za dozu primijenjenu na temelju težine u odnosu na odrasle koji

primaju etravirin 200 mg dva puta dnevno (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Populacijska farmakokinetička procjena za AUC_{12h} i C_{0h} etravirina prikazana je sažeto u tablici ispod.

Tablica 10: Farmakokinetički parametri za etravirin u prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 u dobi od 1 godine do manje od 18 godina (TMC125-C234/IMPAACT P1090 [analiza u 48. tjednu, intenzivno farmakokinetičko testiranje] i PIANO [analiza u 48. tjednu, populacijska farmakokinetika])

Dob, raspon (godine)	≥ 1 godine do < 2 godine (kohorta II)	≥ 2 godine do < 6 godina (kohorta I)	6 godina do < 18 godina
Parametar	Etravirin N = 6	Etravirin N = 15	Etravirin N = 101
AUC _{12h} (ng•h/ml)			
Geometrijska srednja vrijednost ± standardna devijacija	3328 ± 3138	3824 ± 3613	3729 ± 4305
Medijan (raspon)	3390 (1148 - 9989)	3709 (1221 – 12 999)	4560 (62 - 28 865)
C _{0h} (ng/ml)			
Geometrijska srednja vrijednost ± standardna devijacija	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
Medijan (raspon)	147 (0 ^a - 503)	180 (54 - 908)	287 (2 - 2276)

^a Jednom ispitaniku u kohorti II koncentracije etravirina prije primjene doze bile su ispod mjerljive razine pri posjetu radi intenzivnog farmakokinetičkog testiranja.

Starije osobe

Populacijska farmakokinetička analiza bolesnika zaraženih HIV-om pokazala je da farmakokinetika etravirina nije znatno različita u ispitivanom rasponu dobi (18 do 77 godina), pri čemu je 6 ispitanika bilo u dobi od 65 godina ili starijih (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Spol

Nisu opažene značajne farmakokinetičke razlike između muškaraca i žena. U ispitivanja je bio uključen ograničeni broj žena.

Rasna pripadnost

Analiza populacijske farmakokinetike etravirina u bolesnika zaraženih HIV-om nije pokazala vidljive razlike u izloženosti etravirinu između bijelaca, ispitanika latinoameričkog podrijetla i crnaca. Farmakokinetika u drugih rasa nije dovoljno procijenjena.

Oštećenje jetre

Etravirin se prvenstveno metabolizira i eliminira putem jetre. U ispitivanju koje uspoređuje 8 bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) oštećenjem jetre s 8 odgovarajućih kontrolnih ispitanika i 8 bolesnika s umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetre s 8 odgovarajućih kontrolnih ispitanika, farmakokinetička raspoloživost etravirina kod višestruke doze nije izmijenjena kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Međutim, nevezane koncentracije nisu procijenjene. Može se očekivati povećana izloženost nevezanom dijelu. Nije predložena prilagodba doze, ali se savjetuje oprez kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre. INTELENCE nije ispitan kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) i stoga se ne preporučuje (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Istodobna infekcija virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Populacijska analiza farmakokinetike ispitivanja DUET-1 i DUET-2 pokazala je smanjeni klirens (što potencijalno vodi do povišene izloženosti i promjene profila sigurnosti) etravirina kod HIV-1 zaraženih bolesnika s koinfekcijom virusa hepatitisa B i/ili hepatitisa C. S obzirom na to da su raspoloživi podaci za bolesnike koji imaju koinfekciju virusom hepatitisa B i/ili C ograničeni, potrebno je posebno paziti kad se INTELENCE koristi kod tih bolesnika (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika etravirina nije proučavana kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Rezultati ispitivanja masene bilance s radioaktivnim C^{14} -etravirinom pokazali su da se < 1,2% primijenjene doze etravirina izluči u mokraći. Nije otkriven nepromijenjeni lijek u mokraći, pa se očekuje minimalan utjecaj oštećenja funkcije bubrega na eliminaciju etravirina. Budući da je etravirin u velikoj mjeri vezan na proteine plazme, nije vjerojatno da će značajno biti uklonjen hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom (vidjeti dio 4.2.)

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Ispitivanje TMC114HIV3015 procijenilo je etravirin u dozi od 200 mg dva puta dnevno u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima kod 15 trudnica tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće i u postpartalnom razdoblju. Izloženost ukupnom etravirinu, nakon primjene etravirina 200 mg dva puta dnevno kao dijela antiretrovirusnog režima liječenja, bila je općenito veća tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem (vidjeti Tablicu 11). Razlike su bile manje izražene za izloženost nevezanom etravirinu.

Kod žena koje su uzimale etravirin 200 mg dva puta dnevno, zabilježene su više srednje vrijednosti C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće, srednje vrijednosti ovih parametara bile su usporedive.

Tablica 11: Farmakokinetički rezultati ukupnog etravirina nakon primjene 200 mg etravirina dva puta dnevno, kao dijela antiretrovirusne terapije tijekom drugog tromjesečja trudnoće, trećeg tromjesečja trudnoće, te postpartalno.

Farmakokinetika etravirina srednja vrijednost ± SD (medijan)	Etravirin 200 mg dva puta dnevno postpartalno N = 10	etravirin 200 mg dva puta dnevno 2. tromjesečje N = 13	etravirin 200 mg dva puta dnevno 3. tromjesečje N = 10 ^a
C_{min} , ng/ml	269 ± 182 (284)	383 ± 210 (346)	349 ± 103 (371)
C_{max} , ng/ml	569 ± 261 (528)	774 ± 300 (828)	785 ± 238 (694)
AUC_{12h} , h*ng/ml	5004 ± 2521 (5246)	6617 ± 2766 (6836)	6846 ± 1482 (6028)

^a n = 9 za AUC_{12h}

Svaka ispitanica bila je sama sebi kontrola s intraindividualnom usporedbom, vrijednosti ukupnog etravirina C_{min} , C_{max} i AUC_{12h} bile su 1,2-; 1,4- odnosno 1,4-puta više tijekom drugog tromjesečja trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem, te 1,1-; 1,4- odnosno 1,2- puta više tijekom trećeg tromjesečja trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka ispitivanja s etravirinom na životinjama provedena su na miševima, štakorima, kunićima i psima. Kod miševa, ključni ciljni organi bili su jetra i koagulacijski sustav. Hemoragijska kardiomiopatija bila je opažena samo u mužjaka i smatrala se sekundarnom, odnosno nastalom kao posljedica teške koagulopatije posredovane putem vitamina K. U štakora su ključni ciljni organi bili jetra, štitnjača i koagulacijski sustav. Izloženost u miševa bila je jednaka izloženosti u čovjeka, dok je u štakora bila manja od kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi. U pasa, promjene su opažene u jetri i žučnom mjehuru pri izloženostima otprilike 8 puta višoj od izloženosti opažene u čovjeka pri preporučenoj dozi (200 mg dva puta dnevno).

U ispitivanju provedenom na štakorima nije bilo učinaka na parenje ili plodnost kod razine izloženosti koja je jednaka onoj kod ljudi pri klinički preporučenoj dozi. Etravirin nije pokazao teratogenost u štakora i kunića pri izloženostima jednakim onim opaženima u čovjeka pri preporučenoj kliničkoj dozi. Etravirin nije imao učinka na razvoj mladunčadi za vrijeme ili nakon prestanka sisanja u slučaju kada je majka bila izložena jednakoj onoj opaženoj pri preporučenim kliničkim dozama.

Etravirin nije bio karcinogen u štakora i u mužjaka miševa. U ženki miša opaženo je povećanje incidencije hepatocelularnog adenoma i karcinoma. Opaženi hepatocelularni nalazi u ženki miševa općenito se smatraju specifičnim za glodavce, povezani s indukcijom jetrenih enzima i od ograničenog

su značaja kod ljudi. Pri najvećim ispitanim dozama, sistemske izloženosti etravirinu (na temelju AUC) bile su 0,6 puta veće (miševi) i između 0,2 i 0,7 puta veće (štakori) u odnosu na one uočene kod ljudi pri preporučenoj terapijskoj dozi (200 mg dva puta dnevno). Ispitivanja etravirina *in vitro* i *in vivo* nisu pokazala mutageni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

INTELENCE 25 mg tablete

Hipromeloza
Celuloza, mikrokristalična
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Karmelozanatrij, umrežena
Magnezijev stearat
Laktoza hidrat

INTELENCE 100 mg tablete

Hipromeloza
Celuloza, mikrokristalična
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Karmelozanatrij, umrežena
Magnezijev stearat
Laktoza hidrat

INTELENCE 200 mg tablete

Hipromeloza
Celuloza, mikrokristalična silicificirana
Celuloza, mikrokristalična
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Karmelozanatrij, umrežena
Magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

INTELENCE 25 mg tablete

2 godine.
8 tjedana nakon otvaranja boce.

INTELENCE 100 mg tablete

2 godine.

INTELENCE 200 mg tablete

2 godine.
6 tjedana nakon otvaranja boce.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnoj boci i bocu držite čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage. Nemojte uklanjati vrećice sa sredstvom za sušenje.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

INTELENCE 25 mg tablete

Plastična boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa 120 tableta i 2 vrećice sa sredstvom za sušenje, zatvorena polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna kutija sadrži jednu bocu.

INTELENCE 100 mg tablete

Plastična boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa 120 tableta i 3 vrećice sa sredstvom za sušenje, zatvorena polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna kutija sadrži jednu bocu.

INTELENCE 200 mg tablete

Plastična boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa 60 tableta i 3 vrećice sa sredstvom za sušenje, zatvorena polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna kutija sadrži jednu bocu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bolesnici koji ne mogu progutati cijelu tabletu(e) mogu tabletu(e) otopiti u čaši vode. Bolesniku se mora savjetovati sljedeće:

- stavite tabletu(e) u 5 ml (1 čajnu žličicu) vode, ili barem dovoljno tekućine da se pokrije lijek,
- dobro promiješajte dok voda ne bude mliječne boje,
- ako želite dodajte još vode, sok od naranče ili mlijeko (bolesnici ne smiju staviti tablete u sok od naranče ili mlijeko bez da prije dodaju vodu),
- odmah popijte,
- isperite čašu nekoliko puta s vodom, sokom od naranče ili mlijekom i svaki put popijte cijeli sadržaj do kraja kako biste bili sigurni da je bolesnik uzeo cijelu dozu.

Tablete lijeka INTELENCE otopljene u tekućini treba uzeti prije drugih tekućih antiretrovirusnih terapija koje bolesnik treba istodobno primijeniti.

Bolesnika i njegova njegovatelja treba uputiti da se obrate liječniku koji im je propisao lijek ako ne mogu progutati cijelu dozu otopljenu u tekućini (vidjeti dio 4.4).

Mora se izbjegavati primjena vrućih (> 40°C) ili gaziranih pića.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. kolovoza 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. kolovoza 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

INTELENCE 25 mg tablete
etravirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 25 mg etravirina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.
Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

120 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Nemojte koristiti nakon što prođe 8 tjedana od prvog otvaranja boce.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci i bocu čuvajte čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage. Nemojte uklanjati vrećice sa sredstvom za sušenje.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/468/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

intellec 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

INTELENCE 25 mg tablete
etravirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 25 mg etravirina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

120 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci i boci čuvajte čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/468/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

INTELENCE 100 mg tablete
etravirin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg etravirina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.
Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

120 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci i bocu čuvajte čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage. Nemojte uklanjati vrećice sa sredstvom za sušenje.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/468/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

intence 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOCI****1. NAZIV LIJEKA**

INTELENCE 100 mg tablete
etravirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg etravirina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

120 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci i bocu čuvajte čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/468/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

INTELENCE 200 mg tablete
etravirin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg etravirina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
Nemojte koristiti nakon što prođe 6 tjedana od prvog otvaranja boce.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci i bocu čuvajte čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage. Nemojte uklanjati vrećice sa sredstvom za sušenje.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/468/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

intence 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

INTELENCE 200 mg tablete
etravirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg etravirina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci i bocu čuvajte čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/468/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

INTELENCE 25 mg tablete etravirin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je INTELENCE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati INTELENCE
3. Kako uzimati INTELENCE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati INTELENCE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je INTELENCE i za što se koristi

INTELENCE sadrži djelatnu tvar etravirin. INTELENCE pripada skupini lijekova protiv HIV-a zvanih nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI).

INTELENCE je lijek koji se koristi pri liječenju infekcija uzrokovanih virusom humane imunodeficijencije (HIV). INTELENCE djeluje na način da smanjuje količinu HIV-a u Vašem tijelu. To će poboljšati Vaš imunološki sustav i smanjiti rizik razvijanja bolesti povezanih s HIV infekcijom.

INTELENCE se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima protiv HIV-a za liječenje odraslih i djece u dobi od 2 godine i više koji su inficirani HIV-om, a koji su ranije koristili druge lijekove protiv HIV-a.

Vaš će liječnik zajedno s Vama razmotriti koja je kombinacija lijekova za Vas najbolja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati INTELENCE

Nemojte uzimati INTELENCE

- ako ste alergični na etravirin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate elbasvir/grazoprevir (lijek za liječenje hepatitis C infekcije).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete INTELENCE.

INTELENCE ne dovodi do izlječenja HIV infekcije. On je dio liječenja kojim se smanjuje količina virusa u krvi.

Starije osobe

INTELENCE je primjenjivan samo kod ograničenog broja bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih. Ako pripadate toj dobnoj skupini, molimo Vas da zajedno s Vašim liječnikom razmotrite možete li uzimati INTELENCE.

Težina i povišeni lipidi i glukoza u krvi

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Problemi s kostima

U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se naziva osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva prouzročeno prestankom opskrbe kosti krvlju). Neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj te bolesti mogu biti duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumacija alkohola, teška imunosupresija, veći indeks tjelesne mase. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te otežano kretanje. Ukoliko primijetite bilo koji od tih simptoma, molimo obavijestite svog liječnika.

Objasnite liječniku svoje stanje

Svakako provjerite sljedeće točke i upozorite liječnika ako se bilo koja od njih na odnosi na Vas.

- Upozorite svog liječnika ako Vam se razvije **osip**. Ako se pojavi osip, obično se pojavi ubrzo nakon uvođenja anti-HIV liječenja lijekom INTELENCE, a često nestaje unutar 1 do 2 tjedna čak i uz nastavak primjene lijeka. Rijetko tijekom liječenja lijekom INTELENCE možete doživjeti težak kožni osip praćen mjehurićima ili ljuštenjem kože, osobito oko usta ili očiju, ili reakciju preosjetljivosti koja potencijalno može biti opasna po život (alergijska reakcija koja uključuje osip i vrućicu, ali i oticanje lica, jezika ili grla, teškoće s disanjem ili gutanjem). Molimo Vas da se odmah javite svom liječniku ako Vam se pojave ti simptomi. Liječnik će Vam savjetovati kako postupati s tim simptomima i morate li prestati uzimati INTELENCE. Ako ste prekinuli liječenje zbog reakcije preosjetljivosti, ne smijete ponovo početi uzimati INTELENCE.
- Upozorite svog liječnika ako imate ili ste prije imali **probleme s jetrom** uključujući hepatitis B i/ili C. Vaš liječnik može ocijeniti koliko je teška bolest jetre prije nego što odlučite li uzimati INTELENCE.
- Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo kakve **simptome infekcije**. U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i oportunističkom infekcijom u povijesti, mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale prijašnjih infekcija ubrzo nakon početka anti-HIV liječenja. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunosnog odgovora organizma koji tijelu omogućuje borbu protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma.
- Nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije dodatno uz oportunističke infekcije, također se mogu javiti autoimuni poremećaji (stanje u kojem imunološki sustav napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u šakama i stopalima te se širi gore prema trupu tijela, lupanja srca, tremora ili hiperaktivnosti, molimo Vas odmah obavijestite liječnika i zatražite potrebno liječenje.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci u dobi manjoj od 2 godine i težine manje od 10 kg jer nisu ustanovljene moguće koristi i rizici primjene.

Drugi lijekovi i INTELENCE

INTELENCE može međusobno djelovati s drugim lijekovima. Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

U većini slučajeva INTELENCE se može kombinirati s lijekovima protiv HIV-a koji pripadaju drugoj skupini. Međutim, neke kombinacije se ne preporučuju. U drugim slučajevima može biti potrebno pažljivo praćenje i/ili promjena doze lijeka. Stoga, uvijek obavijestite svog liječnika o drugim lijekovima protiv HIV-a koje uzimate. Nadalje, važno je pažljivo pročitati upute o lijeku priložene uz te lijekove. Pažljivo se pridržavajte liječničkih uputa o tome koji se lijekovi mogu uzimati zajedno.

Ne preporučuje se kombinirati INTELENCE s bilo kojim od sljedećih lijekova:

- tipranavir/ritonavir, efavirenz, nevirapin, rilpivirin, indinavir, atazanavir/kobicistat, darunavir/kobicistat (lijekovi protiv HIV-a)
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin (lijekovi za sprječavanje napadaja)
- rifampicin, budući da je kontraindiciran s pojačanim inhibitorima proteaze i rifapentin (lijekovi za liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze)
- pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (biljni pripravak koji se koristi za depresiju)
- daklatasvir (lijevak za liječenje hepatitisa C infekcije).

Ukoliko uzimate bilo koji od tih lijekova, obratite se svom liječniku za savjet.

Može doći do utjecaja na učinak lijeka INTELENCE ili drugih lijekova ako uzimate INTELENCE zajedno s bilo kojim od sljedećih lijekova. Može biti potrebno promijeniti doze nekih lijekova s obzirom da se ne može utjecati na njihov terapijski učinak ili nuspojave kada se kombiniraju s lijekom INTELENCE. Recite svom liječniku ako uzimate:

- dolutegravir, maravirok, amprenavir/ritonavir i fosamprenavir/ritonavir (lijekovi protiv HIV-a)
- amiodaron, bepridil, digoksin, disopiramid, flekainid, lidokain, meksiletin, propafenon i kinidin (lijekovi za liječenje određenih poremećaja rada srca, npr. abnormalni otkucaji srca)
- varfarin (lijevak kojim se smanjuje zgrušavanje krvi). Vaš će liječnik morati provjeriti Vašu krvnu sliku.
- flukonazol, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija)
- klaritromicin, rifabutin (antibiotici)
- artemeter/lumefantrin (lijevak za liječenje malarije)
- diazepam (lijekovi za liječenje problema sa spavanjem i/ili tjeskobu)
- deksametazon (kortikosteroid koji se primjenjuje kod različitih stanja kao što su upala i alergijske reakcije)
- atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, rozuvastatin, simvastatin (lijekovi koji snižuju kolesterol)
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus (imunosupresivi – lijekovi koji se koriste za prigušivanje Vašeg imunološkog sustava)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije i/ili plućne arterijske hipertenzije)
- klopidoogrel (lijevak koji sprječava nastanak krvnih ugrušaka).

Trudnoća i dojenje

Odmah obavijestite svoga liječnika ako ste trudni. Trudnice ne smiju uzimati INTELENCE osim ukoliko im to liječnik posebno ne odredi.

Zbog potencijala za nuspojave u dojenčadi, preporuka je da žene ne doje ako uzimaju INTELENCE.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, trebali biste o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti niti rukovati strojevima ako osjećate pospanost ili omaglicu nakon uzimanja lijekova.

INTELENCE sadrži laktozu

INTELENCE tablete sadrže laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (laktoza), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

INTELENCE sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati INTELENCE

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Primjena u odraslih

Drugi oblik(ci) ovog lijeka može biti prikladniji za odrasle.

Preporučena doza lijeka INTELENCE je 200 mg dva puta dnevno.

Ujutro, nakon obroka uzmite dvije tablete lijeka INTELENCE od 100 miligrama.

Navečer, nakon obroka uzmite dvije tablete lijeka INTELENCE od 100 miligrama.

Primjena u djece i adolescenata u dobi od 2 godine ili starijih i težine najmanje 10 kg

Liječnik će odrediti ispravnu dozu na osnovi težine djeteta.

Liječnik će Vam objasniti koliko točno lijeka INTELENCE dijete mora uzeti.

Upute za uzimanje lijeka INTELENCE za sve bolesnike

Važno je uzimati INTELENCE nakon obroka. Ako uzmete INTELENCE na prazan želudac, apsorbira se samo pola količine lijeka INTELENCE. Slijedite savjet liječnika o vrsti obroka koji morate uzeti uz INTELENCE.

Tabletu(e) lijeka INTELENCE progutajte cijele s čašom vode. Tabletu(e) nemojte žvakati. Tableta se može razdijeliti na dvije jednake doze.

Ako ne možete progutati cijele tabletu(e) lijeka INTELENCE, možete napraviti sljedeće:

- tabletu(e) možete staviti u 5 ml (1 čajnu žličicu) vode, ili barem dovoljno tekućine da pokrije lijek,
- dobro miješajte u trajanju od oko 1 minute dok voda ne poprimi mliječni izgled,
- ako želite, dodajte još do 30 ml vode (2 žlice) ili alternativno sok od naranče ili mlijeko (nemojte staviti tablete u sok od naranče ili mlijeko),
- odmah ju popijte,
- isperite čašu nekoliko puta s vodom, sokom od naranče ili mlijekom i svaki put popijte cijeli sadržaj do kraja kako biste bili sigurni da ste uzeli cijelu dozu.

Ako tablete lijeka INTELENCE miješate s tekućinom, popijte to prvo, prije drugih tekućih lijekova za liječenje HIV-a koje trebate istodobno uzeti.

Obratite se liječniku ako ne možete progutati cijelu dozu pomiješanu s tekućinom.

Ako vaše dijete treba uzimati INTELENCE tablete pomiješane s tekućinom, vrlo je važno da uzme cijelu dozu tako da u tijelo unese pravu količinu lijeka. Ako se ne uzme cijela doza, rizik od pojave otpornosti virusa je veći. Ako vaše dijete ne može progutati cijelu dozu lijeka pomiješanog s tekućinom, obratite se svom liječniku jer liječnik može razmotriti davanje drugog lijeka vašem djetetu.

Nemojte uzimati vruća (40°C i iznad) ili gazirana pića uz INTELENCE tabletu(e).

Otvaranje zatvarača sigurnog za djecu



Plastična boca ima zatvarač siguran za djecu i treba je otvarati na sljedeći način:

- Pritisnite plastični zatvarač s navojem prema dolje i istodobno ga okrenite u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.
- Uklonite zatvarač.

Ako uzmete više lijeka INTELENCE nego što ste trebali

Odmah kontaktirajte svoga liječnika ili ljekarnika. Najčešće nuspojave lijeka INTELENCE su osip, proljev, mučnina i glavobolja (pogledajte dio „4. Moguće nuspojave“).

Ako ste zaboravili uzeti INTELENCE

Ukoliko primijetite da niste uzeli lijek **unutar 6 sati od vremena kada obično uzimate INTELENCE**, tabletu(e) uzmite što je prije moguće, uvijek nakon obroka. Zatim uzmite sljedeću dozu kako je inače propisano. Ako primijetite da ste propustili uzeti lijek **nakon 6 sati**, preskočite propuštenu dozu i uzmite iduću dozu u sljedećem redovnom terminu za uzimanje lijeka. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povraćate nakon manje od 4 sata nakon uzimanja lijeka INTELENCE, uzmite drugu dozu nakon obroka. Ako povraćate nakon više od 4 sata nakon uzimanja lijeka INTELENCE, tada ne trebate uzeti drugu dozu do idućeg uobičajenog vremena uzimanja doze po rasporedu.

Obratite se svom liječniku ako niste sigurni što napraviti ako ste propustili dozu ili ako povraćate.

Nemojte prestati uzimati INTELENCE prije nego što se posavjetujete sa svojim liječnikom HIV terapija može poboljšati Vaš osjećaj zdravstvenog stanja. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati INTELENCE ili druge lijekove protiv HIV-a. Prestankom uzimanja možete povećati rizik od razvoja otpornosti virusa na lijek. Najprije razgovarajte sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Stopa učestalosti nuspojava povezanih s lijekom INTELENCE navedena je niže.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- kožni osip. Osip je obično blagog do umjerenog intenziteta. U vrlo rijetkim slučajevima prijavljen je vrlo ozbiljan osip koji potencijalno može biti opasan po život. Stoga je važno da se odmah obratite svom liječniku ako Vam se razvije osip. Liječnik će Vam savjetovati kako da postupite u vezi s tim simptomima i morate li prestati uzimati INTELENCE;
- glavobolja;
- proljev, mučnina.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- alergijske reakcije (preosjetljivost);
- šećerna bolest, smanjenje apetita;
- tjeskoba, pospanost, nesanica, poremećaji spavanja;
- trnci ili bol u šakama ili stopalima, utrnulost, gubitak osjeta kože, gubitak pamćenja, umor ;
- zamagljen vid;
- zatajenje bubrega, visoki krvni tlak, srčani udar, nedostatak zraka pri vježbanju;
- povraćanje, žgaravica, bol u trbuhu, nadimanje trbuha, upala želuca, vjetrovi, zatvor, upala usta, suha usta;
- noćna znojenja, svrbež, suha koža;
- promjene u nekim vrijednostima Vaših krvnih stanica ili kemijskih nalaza. To se može vidjeti iz nalaza krvnih pretraga i/ili pretraga mokraće. Vaš liječnik će Vam to objasniti. Primjer je: snižene crvene krvne stanice.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- smanjen broj bijelih krvnih stanica;
- simptomi infekcije (primjerice povećani limfni čvorovi i vrućica);
- neuobičajeni snovi, smetenost, dezorijentacija, nervoza, noćne more;
- omamljenost, drhtanje, kratkotrajna nesvjestica, napadaji, poremećaj pažnje;
- omaglica, tromost;
- angina, nepravilan srčani ritam;

- otežano disanje;
- dizanje želuca, upala gušterače, povraćanje krvi;
- problemi s jetrom poput hepatitisa, povećana jetra;
- prekomjerno znojenje, oticanje lica i/ili grla;
- oticanje dojki u muškaraca.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- moždani udar;
- težak kožni osip praćen mjehurićima ili ljuštenjem kože, osobito oko usta ili očiju; to se češće javlja u djece i adolescenata nego u odraslih.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- teške reakcije preosjetljivosti s karakterističnim osipom praćenim vrućicom i upalom organa kao što je hepatitis.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati INTELENCE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nemojte koristiti nakon što prođe 8 tjedana od prvog otvaranja boce.

Tablete INTELENCE treba čuvati u originalnoj boci i bocu čuvajte čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage. Boca sadrži 2 male vrećice (sredstvo za sušenje) kako bi se tablete očuvale suhima. Te vrećice sa sredstvom za sušenje trebaju cijelo vrijeme ostati u boci i ne smiju se pojesti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što INTELENCE sadrži

- Djelatna tvar je etravirin. Jedna tableta lijeka INTELENCE sadrži 25 mg etravirina.
- Drugi sastojci su hipromeloza, mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat i laktoza (u obliku hidrata).

Kako INTELENCE izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek je bijela do bjelkasta ovalna tableta, s urezom i s utisnutim „TMC“ na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Plastična boca sadrži 120 tableta i 2 vrećice kako bi se tablete očuvale suhima.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

INTELENCE 100 mg tablete etravirin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je INTELENCE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati INTELENCE
3. Kako uzimati INTELENCE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati INTELENCE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je INTELENCE i za što se koristi

INTELENCE sadrži djelatnu tvar etravirin. INTELENCE pripada skupini lijekova protiv HIV-a zvanih nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI).

INTELENCE je lijek koji se koristi pri liječenju infekcija uzrokovanih virusom humane imunodeficijencije (HIV). INTELENCE djeluje na način da smanjuje količinu HIV-a u Vašem tijelu. To će poboljšati Vaš imunološki sustav i smanjiti rizik razvijanja bolesti povezanih s HIV infekcijom.

INTELENCE se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima protiv HIV-a za liječenje odraslih i djece u dobi od 2 godine i više koji su inficirani HIV-om, a koji su ranije koristili druge lijekove protiv HIV-a.

Vaš će liječnik zajedno s Vama razmotriti koja je kombinacija lijekova za Vas najbolja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati INTELENCE

Nemojte uzimati INTELENCE

- ako ste alergični na etravirin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate elbasvir/grazoprevir (lijek za liječenje hepatitis C infekcije).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete INTELENCE.

INTELENCE ne dovodi do izlječenja HIV infekcije. On je dio liječenja kojim se smanjuje količina virusa u krvi.

Starije osobe

INTELENCE je primjenjivan samo kod ograničenog broja bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih. Ako pripadate toj dobnoj skupini, molimo Vas da zajedno s Vašim liječnikom razmotrite možete li uzimati INTELENCE.

Težina i povišeni lipidi i glukoza u krvi

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Problemi s kostima

U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se naziva osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva prouzročeno prestankom opskrbe kosti krvlju). Neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj te bolesti mogu biti duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumacija alkohola, teška imunosupresija, veći indeks tjelesne mase. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te otežano kretanje. Ukoliko primijetite bilo koji od tih simptoma, molimo obavijestite svog liječnika.

Objasnite liječniku svoje stanje

Svakako provjerite sljedeće točke i upozorite liječnika ako se bilo koja od njih na odnosi na Vas.

- Upozorite svog liječnika ako Vam se razvije **osip**. Ako se pojavi osip, obično se pojavi ubrzo nakon uvođenja anti-HIV liječenja lijekom INTELENCE, a često nestaje unutar 1 do 2 tjedna čak i uz nastavak primjene lijeka. Rijetko tijekom liječenja lijekom INTELENCE možete doživjeti težak kožni osip praćen mjehurićima ili ljuštenjem kože, osobito oko usta ili očiju, ili reakciju preosjetljivosti koja potencijalno može biti opasna po život (alergijska reakcija koja uključuje osip i vrućicu, ali i oticanje lica, jezika ili grla, teškoće s disanjem ili gutanjem). Molimo Vas da se odmah javite svom liječniku ako Vam se pojave ti simptomi. Liječnik će Vam savjetovati kako postupati s tim simptomima i morate li prestati uzimati INTELENCE. Ako ste prekinuli liječenje zbog reakcije preosjetljivosti, ne smijete ponovo početi uzimati INTELENCE.
- Upozorite svog liječnika ako imate ili ste prije imali **probleme s jetrom** uključujući hepatitis B i/ili C. Vaš liječnik može ocijeniti koliko je teška bolest jetre prije nego što odlučite li uzimati INTELENCE.
- Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo kakve **simptome infekcije**. U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i oportunističkom infekcijom u povijesti, mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale prijašnjih infekcija ubrzo nakon početka anti-HIV liječenja. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunosnog odgovora organizma koji tijelu omogućuje borbu protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma.
- Nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije dodatno uz oportunističke infekcije, također se mogu javiti autoimuni poremećaji (stanje u kojem imunološki sustav napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u šakama i stopalima te se širi gore prema trupu tijela, lupanja srca, tremora ili hiperaktivnosti, molimo Vas odmah obavijestite liječnika i zatražite potrebno liječenje.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci u dobi manjoj od 2 godine i težine manje od 10 kg jer nisu ustanovljene moguće koristi i rizici primjene.

Drugi lijekovi i INTELENCE

INTELENCE može međusobno djelovati s drugim lijekovima. Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

U većini slučajeva INTELENCE se može kombinirati s lijekovima protiv HIV-a koji pripadaju drugoj skupini. Međutim, neke kombinacije se ne preporučuju. U drugim slučajevima može biti potrebno pažljivo praćenje i/ili promjena doze lijeka. Stoga, uvijek obavijestite svog liječnika o drugim lijekovima protiv HIV-a koje uzimate. Nadalje, važno je pažljivo pročitati upute o lijeku priložene uz te lijekove. Pažljivo se pridržavajte liječničkih uputa o tome koji se lijekovi mogu uzimati zajedno.

Ne preporučuje se kombinirati INTELENCE s bilo kojim od sljedećih lijekova:

- tipranavir/ritonavir, efavirenz, nevirapin, rilpivirin, indinavir, atazanavir/kobicistat, darunavir/kobicistat (lijekovi protiv HIV-a)
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin (lijekovi za sprječavanje napadaja)
- rifampicin, budući da je kontraindiciran s pojačanim inhibitorima proteaze i rifapentin (lijekovi za liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze)
- pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (biljni pripravak koji se koristi za depresiju)
- daklatasvir (lijek za liječenje hepatitis C infekcije).

Ukoliko uzimate bilo koji od tih lijekova, obratite se svom liječniku za savjet.

Može doći do utjecaja na učinak lijeka INTELENCE ili drugih lijekova ako uzimate INTELENCE zajedno s bilo kojim od sljedećih lijekova. Može biti potrebno promijeniti doze nekih lijekova s obzirom da se ne može utjecati na njihov terapijski učinak ili nuspojave kada se kombiniraju s lijekom INTELENCE. Recite svom liječniku ako uzimate:

- dolutegravir, maravirok, amprevanir/ritonavir i fosamprenavir/ritonavir (lijekovi protiv HIV-a)
- amiodaron, bepridil, digoksin, disopiramid, flekainid, lidokain, meksiletin, propafenon i kinidin (lijekovi za liječenje određenih poremećaja rada srca, npr. abnormalni otkucaji srca)
- varfarin (lijek kojim se smanjuje zgrušavanje krvi). Vaš će liječnik morati provjeriti Vašu krvnu sliku.
- flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija)
- klaritromicin, rifabutin (antibiotici)
- artemeter/lumefantrin (lijek za liječenje malarije)
- diazepam (lijekovi za liječenje problema sa spavanjem i/ili tjeskobu)
- deksametazon (kortikosteroid koji se primjenjuje kod različitih stanja kao što su upala i alergijske reakcije)
- atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, rozuvastatin, simvastatin (lijekovi koji snižuju kolesterol)
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus (imunosupresivi – lijekovi koji se koriste za prigušivanje Vašeg imunološkog sustava)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije i/ili plućne arterijske hipertenzije)
- klopidoogrel (lijek koji sprječava nastanak krvnih ugrušaka).

Trudnoća i dojenje

Odmah obavijestite svoga liječnika ako ste trudni. Trudnice ne smiju uzimati INTELENCE osim ukoliko im to liječnik posebno ne odredi.

Zbog potencijala za nuspojave u dojenčadi, preporuka je da žene ne doje ako uzimaju INTELENCE.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, trebali biste o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti niti rukovati strojevima ako osjećate pospanost ili omaglicu nakon uzimanja lijekova.

INTELENCE sadrži laktozu

INTELENCE tablete sadrže laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (laktoza), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

INTELENCE sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati INTELENCE

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Primjena u odraslih

Preporučena doza lijeka INTELENCE su dvije tablete dva puta dnevno.

Ujutro, nakon obroka uzmite dvije tablete lijeka INTELENCE od 100 miligrama.

Navečer, nakon obroka uzmite dvije tablete lijeka INTELENCE od 100 miligrama.

Primjena u djece i adolescenata u dobi od 2 godine ili starijih i težine najmanje 10 kg

Liječnik će odrediti ispravnu dozu na osnovi težine djeteta.

Liječnik će Vam objasniti koliko točno lijeka INTELENCE dijete mora uzeti.

Upute za uzimanje lijeka INTELENCE za sve bolesnike

Važno je uzimati INTELENCE nakon obroka. Ako uzmete INTELENCE na prazan želudac, apsorbira se samo pola količine lijeka INTELENCE. Slijedite savjet liječnika o vrsti obroka koji morate uzeti uz INTELENCE.

Tabletu(e) lijeka INTELENCE progutajte cijele s čašom vode. Tabletu(e) nemojte žvakati.

Ako ne možete progutati cijele tabletu(e) lijeka INTELENCE, možete napraviti sljedeće:

- tabletu(e) možete staviti u 5 ml (1 čajnu žličicu) vode, ili barem dovoljno tekućine da pokrije lijek,
- dobro miješajte u trajanju od oko 1 minute dok voda ne poprimi mliječni izgled,
- ako želite, dodajte još do 30 ml vode (2 žlice) ili alternativno sok od naranče ili mlijeko (nemojte staviti tablete u sok od naranče ili mlijeko),
- odmah ju popijte,
- isperite čašu nekoliko puta s vodom, sokom od naranče ili mlijekom i svaki put popijte cijeli sadržaj do kraja kako biste bili sigurni da ste uzeli cijelu dozu.

Ako tablete lijeka INTELENCE miješate s tekućinom, popijte to prije drugih tekućih lijekova za liječenje HIV-a koje trebate istodobno primijeniti.

Obratite se liječniku ako ne možete progutati cijelu dozu pomiješanu s tekućinom.

Ako vaše dijete treba uzimati INTELENCE tablete pomiješane s tekućinom, vrlo je važno da uzme cijelu dozu tako da u tijelo unese pravu količinu lijeka. Ako se ne uzme cijela doza, rizik od pojave otpornosti virusa je veći. Ako vaše dijete ne može progutati cijelu dozu lijeka pomiješanog s tekućinom, obratite se svom liječniku jer liječnik može razmotriti davanje drugog lijeka vašem djetetu.

Nemojte uzimati vruća (40°C i iznad) ili gazirana pića uz INTELENCE tabletu(e).

Otvaranje zatvarača sigurnog za djecu



Plastična boca ima zatvarač siguran za djecu i treba je otvarati na sljedeći način:

- Pritisnite plastični zatvarač s navojem prema dolje i istodobno ga okrenite u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.
- Uklonite zatvarač.

Ako uzmete više lijeka INTELENCE nego što ste trebali

Odmah kontaktirajte svoga liječnika ili ljekarnika. Najčešće nuspojave lijeka INTELENCE su osip, proljev, mučnina i glavobolja (pogledajte dio „4. Moguće nuspojave“).

Ako ste zaboravili uzeti INTELENCE

Ukoliko primijetite da niste uzeli lijek **unutar 6 sati od vremena kada obično uzimate INTELENCE**, tabletu(e) uzmite što je prije moguće, uvijek nakon obroka. Zatim uzmite sljedeću dozu kako je inače propisano. Ako primijetite da ste propustili uzeti lijek **nakon 6 sati**, preskočite propuštenu dozu i uzmite iduću dozu u sljedećem redovnom terminu za uzimanje lijeka. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povraćate nakon manje od 4 sata nakon uzimanja lijeka INTELENCE, uzmite drugu dozu nakon obroka. Ako povraćate nakon više od 4 sata nakon uzimanja lijeka INTELENCE, tada ne trebate uzeti drugu dozu do idućeg uobičajenog vremena uzimanja doze po rasporedu.

Obratite se svom liječniku ako niste sigurni što napraviti ako ste propustili dozu ili ako povraćate.

Nemojte prestati uzimati INTELENCE prije nego što se posavjetujete sa svojim liječnikom HIV terapija može poboljšati Vaš osjećaj zdravstvenog stanja. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati INTELENCE ili druge lijekove protiv HIV-a. Prestankom uzimanja možete povećati rizik od razvoja otpornosti virusa na lijek. Najprije razgovarajte sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Stopa učestalosti nuspojava povezanih s lijekom INTELENCE navedena je niže.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- kožni osip. Osip je obično blagog do umjerenog intenziteta. U vrlo rijetkim slučajevima prijavljen je vrlo ozbiljan osip koji potencijalno može biti opasan po život. Stoga je važno da se odmah obratite svom liječniku ako Vam se razvije osip. Liječnik će Vam savjetovati kako da postupite u vezi s tim simptomima i morate li prestati uzimati INTELENCE.
- glavobolja;
- proljev, mučnina.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- alergijske reakcije (preosjetljivost);
- šećerna bolest, smanjenje apetita;
- tjeskoba, pospanost, nesanica, poremećaji spavanja;
- trnci ili bol u šakama ili stopalima, utrnulost, gubitak osjeta kože, gubitak pamćenja, umor;
- zamagljen vid;
- zatajenje bubrega, visoki krvni tlak, srčani udar, nedostatak zraka pri vježbanju;
- povraćanje, žgaravica, bol u trbuhu, nadimanje trbuha, upala želuca, vjetrovi, zatvor, upala usta, suha usta;
- noćna znojenja, svrbež, suha koža;
- promjene u nekim vrijednostima Vaših krvnih stanica ili kemijskih nalaza. To se može vidjeti iz nalaza krvnih pretraga i/ili pretraga mokraće. Vaš liječnik će Vam to objasniti. Primjer je: snižene crvene krvne stanice.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- smanjen broj bijelih krvnih stanica;
- simptomi infekcije (primjerice povećani limfni čvorovi i vrućica);
- neuobičajeni snovi, smetenost, dezorijentacija, nervoza, noćne more;
- omamljenost, drhtanje, kratkotrajna nesvjestica, napadaji, poremećaj pažnje;
- omaglica, tromost;
- angina, nepravilan srčani ritam;
- otežano disanje;

- dizanje želuca, upala gušterače, povraćanje krvi;
- problemi s jetrom poput hepatitisa, povećana jetra;
- prekomjerno znojenje, oticanje lica i/ili grla;
- oticanje dojki u muškaraca.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- moždani udar;
- težak kožni osip praćen mjehurićima ili ljuštenjem kože, osobito oko usta ili očiju; to se češće javlja u djece i adolescenata nego u odraslih.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- teške reakcije preosjetljivosti s karakterističnim osipom praćenim vrućicom i upalom organa kao što je hepatitis.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati INTELENCE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Tablete INTELENCE treba čuvati u originalnoj boci i bocu čuvajte čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage. Boca sadrži 3 male vrećice (sredstvo za sušenje) kako bi se tablete očuvale suhima. Te vrećice sa sredstvom za sušenje trebaju cijelo vrijeme ostati u boci i ne smiju se pojesti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što INTELENCE sadrži

- Djelatna tvar je etravirin. Jedna tableta lijeka INTELENCE sadrži 100 mg etravirina.
- Drugi sastojci su hipromeloza, mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat i laktoza (u obliku hidrata).

Kako INTELENCE izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek je bijela do bjelkasta ovalna tableta s utisnutim „T125“ na jednoj strani i „100“ na drugoj strani.

Plastična boca sadrži 120 tableta i 3 vrećice kako bi se tablete očuvale suhima.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

INTELENCE 200 mg tablete etravirin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je INTELENCE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati INTELENCE
3. Kako uzimati INTELENCE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati INTELENCE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je INTELENCE i za što se koristi

INTELENCE sadrži djelatnu tvar etravirin. INTELENCE pripada skupini lijekova protiv HIV-a zvanih nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI).

INTELENCE je lijek koji se koristi pri liječenju infekcija uzrokovanih virusom humane imunodeficijencije (HIV). INTELENCE djeluje na način da smanjuje količinu HIV-a u Vašem tijelu. To će poboljšati Vaš imunološki sustav i smanjiti rizik razvijanja bolesti povezanih s HIV infekcijom.

INTELENCE se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima protiv HIV-a za liječenje odraslih i djece u dobi od 2 godine i više koji su inficirani HIV-om, a koji su ranije koristili druge lijekove protiv HIV-a.

Vaš će liječnik zajedno s Vama razmotriti koja je kombinacija lijekova za Vas najbolja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati INTELENCE

Nemojte uzimati INTELENCE

- ako ste alergični na etravirin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate elbasvir/grazoprevir (lijek za liječenje hepatitis C infekcije).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete INTELENCE.

INTELENCE ne dovodi do izlječenja HIV infekcije. On je dio liječenja kojim se smanjuje količina virusa u krvi.

Starije osobe

INTELENCE je primjenjivan samo kod ograničenog broja bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih. Ako pripadate toj dobnoj skupini, molimo Vas da zajedno s Vašim liječnikom razmotrite možete li uzimati INTELENCE.

Težina i povišeni lipidi i glukoza u krvi

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Problemi s kostima

U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se naziva osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva prouzročeno prestankom opskrbe kosti krvlju). Neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj te bolesti mogu biti duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumacija alkohola, teška imunosupresija, veći indeks tjelesne mase. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te otežano kretanje. Ukoliko primijetite bilo koji od tih simptoma, molimo obavijestite svog liječnika.

Objasnite liječniku svoje stanje

Svakako provjerite sljedeće točke i upozorite liječnika ako se bilo koja od njih na odnosi na Vas.

- Upozorite svog liječnika ako Vam se razvije **osip**. Ako se pojavi osip, obično se pojavi ubrzo nakon uvođenja anti-HIV liječenja lijekom INTELENCE, a često nestaje unutar 1 do 2 tjedna čak i uz nastavak primjene lijeka. Rijetko tijekom liječenja lijekom INTELENCE možete doživjeti težak kožni osip praćen mjehurićima ili ljuštenjem kože, osobito oko usta ili očiju, ili reakciju preosjetljivosti koja potencijalno može biti opasna po život (alergijska reakcija koja uključuje osip i vrućicu, ali i oticanje lica, jezika ili grla, teškoće s disanjem ili gutanjem). Molimo Vas da se odmah javite svom liječniku ako Vam se pojave ti simptomi. Liječnik će Vam savjetovati kako postupati s tim simptomima i morate li prestati uzimati INTELENCE. Ako ste prekinuli liječenje zbog reakcije preosjetljivosti, ne smijete ponovo početi uzimati INTELENCE.
- Upozorite svog liječnika ako imate ili ste prije imali **probleme s jetrom** uključujući hepatitis B i/ili C. Vaš liječnik može ocijeniti koliko je teška bolest jetre prije nego što odlučite li uzimati INTELENCE.
- Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo kakve **simptome infekcije**. U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i oportunističkom infekcijom u povijesti, mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale prijašnjih infekcija ubrzo nakon početka anti-HIV liječenja. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunskog odgovora organizma koji tijelu omogućuje borbu protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma.
- Nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije dodatno uz oportunističke infekcije, također se mogu javiti autoimuni poremećaji (stanje u kojem imunološki sustav napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u šakama i stopalima te se širi gore prema trupu tijela, lupanja srca, tremora ili hiperaktivnosti, molimo Vas odmah obavijestite liječnika i zatražite potrebno liječenje.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci u dobi manjoj od 2 godine i težine manje od 10 kg jer nisu ustanovljene moguće koristi i rizici primjene.

Drugi lijekovi i INTELENCE

INTELENCE može međusobno djelovati s drugim lijekovima. Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

U većini slučajeva INTELENCE se može kombinirati s lijekovima protiv HIV-a koji pripadaju drugoj skupini. Međutim, neke kombinacije se ne preporučuju. U drugim slučajevima može biti potrebno pažljivo praćenje i/ili promjena doze lijeka. Stoga, uvijek obavijestite svog liječnika o drugim lijekovima protiv HIV-a koje uzimate. Nadalje, važno je pažljivo pročitati upute o lijeku priložene uz te lijekove. Pažljivo se pridržavajte liječničkih uputa o tome koji se lijekovi mogu uzimati zajedno.

Ne preporučuje se kombinirati INTELENCE s bilo kojim od sljedećih lijekova:

- tipranavir/ritonavir, efavirenz, nevirapin, rilpivirin, indinavir, atazanavir/kobicistat, darunavir/kobicistat (lijekovi protiv HIV-a)
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin (lijekovi za sprječavanje napadaja)
- rifampicin, budući da je kontraindiciran s pojačanim inhibitorima proteaze i rifapentin (lijekovi za liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze)
- pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (biljni pripravak koji se koristi za depresiju)
- daklatasvir (lijevak za liječenje hepatitisa C infekcije).

Ukoliko uzimate bilo koji od tih lijekova, obratite se svom liječniku za savjet.

Može doći do utjecaja na učinak lijeka INTELENCE ili drugih lijekova ako uzimate INTELENCE zajedno s bilo kojim od sljedećih lijekova. Može biti potrebno promijeniti doze nekih lijekova s obzirom da se ne može utjecati na njihov terapijski učinak ili nuspojave kada se kombiniraju s lijekom INTELENCE. Recite svom liječniku ako uzimate:

- dolutegravir, maravirok, amprenavir/ritonavir i fosamprenavir/ritonavir (lijekovi protiv HIV-a)
- amiodaron, bepridil, digoksin, disopiramid, flekainid, lidokain, meksiletin, propafenon i kinidin (lijekovi za liječenje određenih poremećaja rada srca, npr. abnormalni otkucaji srca)
- varfarin (lijevak kojim se smanjuje zgrušavanje krvi). Vaš će liječnik morati provjeriti Vašu krvnu sliku.
- flukonazol, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija)
- klaritromicin, rifabutin (antibiotici)
- artemeter/lumefantrin (lijevak za liječenje malarije)
- diazepam (lijekovi za liječenje problema sa spavanjem i/ili tjeskobu)
- deksametazon (kortikosteroid koji se primjenjuje kod različitih stanja kao što su upala i alergijske reakcije);
- atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, rozuvastatin, simvastatin (lijekovi koji snižuju kolesterol)
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus (imunosupresivi – lijekovi koji se koriste za prigušivanje Vašeg imunološkog sustava)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije i/ili plućne arterijske hipertenzije)
- klopidoogrel (lijevak koji sprječava nastanak krvnih ugrušaka).

Trudnoća i dojenje

Odmah obavijestite svoga liječnika ako ste trudni. Trudnice ne smiju uzimati INTELENCE osim ukoliko im to liječnik posebno ne odredi.

Zbog potencijala za nuspojave u dojenčadi, preporuka je da žene ne doje ako uzimaju INTELENCE.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, trebali biste o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti niti rukovati strojevima ako osjećate pospanost ili omaglicu nakon uzimanja lijekova.

INTELENCE sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati INTELENCE

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Primjena u odraslih

Preporučena doza lijeka INTELENCE je jedna tableta dva puta dnevno.

Ujutro, nakon obroka uzmite jednu tabletu lijeka INTELENCE od 200 miligrama.

Navečer, nakon obroka uzmite jednu tabletu lijeka INTELENCE od 200 miligrama.

Primjena u djece i adolescenata u dobi od 2 godine ili starijih i težine najmanje 10 kg

Liječnik će odrediti ispravnu dozu na osnovi težine djeteta.

Liječnik će Vam objasniti koliko točno lijeka INTELENCE dijete mora uzeti.

Upute za uzimanje lijeka INTELENCE za sve bolesnike

Važno je uzimati INTELENCE nakon obroka. Ako uzmete INTELENCE na prazan želudac, apsorbira se samo pola količine lijeka INTELENCE. Slijedite savjet liječnika o vrsti obroka koji morate uzeti uz INTELENCE.

Tabletu(e) lijeka INTELENCE progutajte cijele s čašom vode. Tabletu(e) nemojte žvakati.

Ako ne možete progutati cijele tabletu(e) lijeka INTELENCE, možete napraviti sljedeće:

- tabletu(e) možete staviti u 5 ml (1 čajnu žličicu) vode, ili barem dovoljno tekućine da pokrije lijek,
- dobro miješajte u trajanju od oko 1 minute dok voda ne poprimi mliječni izgled,
- ako želite, dodajte još do 30 ml vode (2 žlice) ili alternativno sok od naranče ili mlijeko (nemojte staviti tablete u sok od naranče ili mlijeko),
- odmah ju popijte,
- isperite čašu nekoliko puta s vodom, sokom od naranče ili mlijekom i svaki put popijte cijeli sadržaj do kraja kako biste bili sigurni da ste uzeli cijelu dozu.

Ako tablete lijeka INTELENCE miješate s tekućinom, popijte to prije drugih tekućih lijekova za liječenje HIV-a koje trebate istodobno primijeniti.

Obratite se liječniku ako ne možete progutati cijelu dozu pomiješanu s tekućinom.

Ako vaše dijete treba uzimati INTELENCE tablete pomiješane s tekućinom, vrlo je važno da uzme cijelu dozu tako da u tijelo unese pravu količinu lijeka. Ako se ne uzme cijela doza, rizik od pojave otpornosti virusa je veći. Ako vaše dijete ne može progutati cijelu dozu lijeka pomiješanog s tekućinom, obratite se svom liječniku jer liječnik može razmotriti davanje drugog lijeka vašem djetetu.

Nemojte uzimati vruća (40°C i iznad) ili gazirana pića uz INTELENCE tabletu(e).

Otvaranje zatvarača sigurnog za djecu



Plastična boca ima zatvarač siguran za djecu i treba je otvarati na sljedeći način:

- Pritisnite plastični zatvarač s navojem prema dolje i istodobno ga okrenite u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.
- Uklonite zatvarač.

Ako uzmete više lijeka INTELENCE nego što ste trebali

Odmah kontaktirajte svoga liječnika ili ljekarnika. Najčešće nuspojave lijeka INTELENCE su osip, proljev, mučnina i glavobolja (pogledajte dio „4. Moguće nuspojave“).

Ako ste zaboravili uzeti INTELENCE

Ukoliko primijetite da niste uzeli lijek **unutar 6 sati od vremena kada obično uzimate INTELENCE**, tabletu uzmite što je prije moguće, uvijek nakon obroka. Zatim uzmite sljedeću dozu kako je inače propisano. Ako primijetite da ste propustili uzeti lijek **nakon 6 sati**, preskočite propuštenu dozu i uzmite iduću dozu u sljedećem redovnom terminu za uzimanje lijeka. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povraćate nakon manje od 4 sata nakon uzimanja lijeka INTELENCE, uzmite drugu dozu nakon obroka. Ako povraćate nakon više od 4 sata nakon uzimanja lijeka INTELENCE, tada ne trebate uzeti drugu dozu do idućeg uobičajenog vremena uzimanja doze po rasporedu.

Obratite se svom liječniku ako niste sigurni što napraviti ako ste propustili dozu ili ako povraćate.

Nemojte prestati uzimati INTELENCE prije nego što se posavjetujete sa svojim liječnikom
HIV terapija može poboljšati Vaš osjećaj zdravstvenog stanja. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati INTELENCE ili druge lijekove protiv HIV-a. Prestankom uzimanja možete povećati rizik od razvoja otpornosti virusa na lijek. Najprije razgovarajte sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Stopa učestalosti nuspojava povezanih s lijekom INTELENCE navedena je niže.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- kožni osip. Osip je obično blagog do umjerenog intenziteta. U vrlo rijetkim slučajevima prijavljen je vrlo ozbiljan osip koji potencijalno može biti opasan po život. Stoga je važno da se odmah obratite svom liječniku ako Vam se razvije osip. Liječnik će Vam savjetovati kako da postupite u vezi s tim simptomima i morate li prestati uzimati INTELENCE.
- glavobolja;
- proljev, mučnina.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- alergijske reakcije (preosjetljivost);
- šećerna bolest, smanjenje apetita;
- tjeskoba, pospanost, nesanica, poremećaji spavanja;
- trnci ili bol u šakama ili stopalima, utrnulost, gubitak osjeta kože, gubitak pamćenja, umor;
- zamagljen vid;
- zatajenje bubrega, visoki krvni tlak, srčani udar, nedostatak zraka pri vježbanju;
- povraćanje, žgaravica, bol u trbuhu, nadimanje trbuha, upala želuca, vjetrovi, zatvor, upala usta, suha usta;
- noćna znojenja, svrbež, suha koža;
- promjene u nekim vrijednostima Vaših krvnih stanica ili kemijskih nalaza. To se može vidjeti iz nalaza krvnih pretraga i/ili pretraga mokraće. Vaš liječnik će Vam to objasniti. Primjer je: snižene crvene krvne stanice.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- smanjen broj bijelih krvnih stanica;
- simptomi infekcije (primjerice povećani limfni čvorovi i vrućica);
- neuobičajeni snovi, smetenost, dezorijentacija, nervoza, noćne more;
- omamljenost, drhtanje, kratkotrajna nesvjestica, napadaji, poremećaj pažnje;
- omaglica, tromost;
- angina, nepravilan srčani ritam;
- otežano disanje;
- dizanje želuca, upala gušterače, povraćanje krvi;
- problemi s jetrom poput hepatitisa, povećana jetra;
- prekomjerno znojenje, oticanje lica i/ili grla;
- oticanje dojki u muškaraca.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- moždani udar;

- težak kožni osip praćen mjehurićima ili ljuštenjem kože, osobito oko usta ili očiju; to se češće javlja u djece i adolescenata nego u odraslih.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- teške reakcije preosjetljivosti s karakterističnim osipom praćenim vrućicom i upalom organa kao što je hepatitis.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati INTELENCE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Tablete INTELENCE treba čuvati u originalnoj boci i bocu čuvajte čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage. Boca sadrži 3 male vrećice (sredstvo za sušenje) kako bi se tablete očuvale suhima. Te vrećice sa sredstvom za sušenje trebaju cijelo vrijeme ostati u boci i ne smiju se pojesti. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što INTELENCE sadrži

- Djelatna tvar je etravirin. Jedna tableta lijeka INTELENCE sadrži 200 mg etravirina.
- Drugi sastojci su hipromeloza, silicificirana mikrokristalična celuloza, mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat.

Kako INTELENCE izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek je bijela do bjelkasta, bikonveksna, duguljasta tableta s utisnutim „T200“ na jednoj strani. Plastična boca sadrži 60 tableta i 3 vrećice kako bi se tablete očuvale suhima.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.