

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INTELENCE 25 mg tabletes
INTELENCE 100 mg tabletes
INTELENCE 200 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

INTELENCE 25 mg tabletes

Katra tablete satur 25 mg etravirīna (*etravirinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 40 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Katra tablete satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg), - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

INTELENCE 100 mg tabletes

Katra tablete satur 100 mg etravirīna (*etravirinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 160 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Katra tablete satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg), - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

INTELENCE 200 mg tabletes

Katra tablete satur 200 mg etravirīna (*etravirinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg), - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

INTELENCE 25 mg tabletes

Tablete

Baltas līdz pelēkbaltas ovālas formas tabletes ar dalījuma līniju un iespaidumu "TMC" vienā pusē.

Tableti var sadalīt divās vienādās devās.

INTELENCE 100 mg tabletes

Tablete

Baltas līdz pelēkbaltas ovālas formas tabletes ar iespaidumu "T125" vienā pusē un "100" – otrā pusē.

INTELENCE 200 mg tabletes

Tablete

Baltas līdz pelēkbaltas abpusēji izliektas, garenas tabletes ar iespaidumu "T200" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

INTELENCE kombinācijā ar pastiprinātu proteāzes inhibitoru un citām antiretrovīrusu zālēm ir indicēts pieaugušiem pacientiem ar 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekciju, kuri jau ir saņēmuši antiretrovīrusu terapiju, un antiretrovīrusu terapiju jau saņēmušiem pediatriskiem pacientiem no 2 gadu vecuma (skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk ārstam, kuram ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

INTELENCE vienmēr jālieto kombinācijā ar citām antiretrovīrusu zālēm.

Pieaugušie

Etravirīna ieteicamā deva pieaugušajiem ir 200 mg (viena 200 mg tablete vai divas 100 mg tabletes) iekšķīgi divreiz dienā pēc ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija (vecumā no 2 līdz 18 gadiem)

Etravirīna ieteicamā deva pediatriskiem pacientiem (vecumā no 2 līdz 18 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 10 kg) ir atkarīga no ķermeņa masas (skatīt tabulu zemāk). INTELENCE tableti(es) jālieto iekšķīgi pēc maltītes (skatīt 5.2. apakšpunktu).

1. tabula. Etravirīna ieteicamā deva pediatriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem

Ķermeņa masa	Deva	Tabletes
≥ 10 līdz < 20 kg	pa 100 mg divas reizes dienā	pa četrām 25 mg tabletēm divas reizes dienā vai pa vienai 100 mg tabletei divas reizes dienā
≥ 20 līdz < 25 kg	pa 125 mg divas reizes dienā	pa piecām 25 mg tabletēm divas reizes dienā vai pa vienai 100 mg un vienai 25 mg tabletei divas reizes dienā
≥ 25 līdz < 30 kg	pa 150 mg divas reizes dienā	pa sešām 25 mg tabletēm divas reizes dienā vai pa vienai 100 mg tabletei un divām 25 mg tabletēm divas reizes dienā
≥ 30 kg	pa 200 mg divas reizes dienā	pa astoņām 25 mg tabletēm divas reizes dienā vai pa divām 100 mg tabletēm divas reizes dienā, vai pa vienai 200 mg tabletei divas reizes dienā

Izlaista deva

Ja pacients izlaiž INTELENCE devu un no ierastā zāļu lietošanas laika nav pagājušas vairāk kā 6 stundas, pacientam tā jāiedzer pēc ēdienreizes, tiklīdz iespējams, un nākamā deva jālieto ierastajā laikā. Ja pacients izlaiž devu un no ierastā zāļu lietošanas laika pagājušas vairāk nekā 6 stundas, pacients nedrīkst lietot izlaisto devu un viņam vienkārši jāturpina ievērot ierasto zāļu lietošanas shēmu.

Ja pacients vemj 4 stundu laikā pēc šo zāļu lietošanas, pēc iespējas drīzāk pēc ēdienreizes jāiedzer vēl viena INTELENCE deva. Ja pacients vemj vairāk nekā 4 stundas pēc šo zāļu lietošanas, lietot vēl vienu devu līdz ierastajam laikam nav nepieciešams.

Gados vecāki cilvēki

Informācija par INTELENCE lietošanu pacientiem > 65 gadu vecuma ir ierobežota (skatīt 5.2. apakšpunktu), tādēļ šajā pacientu grupā jāievēro piesardzība.

Aknu darbības traucējumi

Uzskata, ka pacientiem ar viegliem vai mēreniem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* A vai B klase) devas pielāgošana nav nepieciešama; pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem INTELENCE jālieto piesardzīgi. Pacientiem ar izteiktiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* C klase) etravirīna farmakokinētika nav pētīta. Tādēļ INTELENCE neiesaka lietot pacientiem ar izteiktiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija (vecumā līdz 2 gadiem)

INTELENCE nav atļauts lietot bērniem līdz 2 gadu vecumam. Pašlaik pieejamie dati par 1–2 gadus veciem bērniem ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, un tie liecina, ka šajā vecuma grupā ieguvums neatsver risku. Dati par bērniem līdz viena gada vecumam nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pacientiem jānorāda tableti(es) norīt veselu, uzdzerot šķidrumu, piemēram, ūdeni. Pacienti, kas nespēj norīt veselu(as) tableti(es), to var iemaisīt glāzē ar ūdeni (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaicīga lietošana ar elbasvīru/grazoprevīru (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Optimālā gadījumā INTELENCE jākombinē ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem, kas darbojas pret pacienta organismā esošo vīrusu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pavājināta virusoloģiskā atbildes reakcija uz etravirīnu novērota pacientiem ar vīrusu celmiem, kam ir 3 vai vairākas no šādām mutācijām: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V un G190A/S (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Secinājumi par noteiktu mutāciju vai mutāciju shēmu nozīmīgumu var mainīties, ja kļūst pieejami papildu dati, un ieteicams vienmēr izmantot aktuālās interpretēšanas sistēmas rezistences testu rezultātu analizēšanai.

Nav pieejami nekādi citi dati, kā vien dati par zāļu mijiedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu), attiecībā uz etravirīna kombinēšanu ar raltegravīru vai maraviroku.

Smagas ādas un paaugstinātas jutības reakcijas

Ir ziņots par smagām ādas reakcijām, lietojot etravirīnu. Klīniskajos pētījumos retos gadījumos (< 0,1 %) ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu un *erythema multiforme*. Ja rodas smaga ādas reakcija, ārstēšana ar INTELENCE jāpārtrauc.

Klīniskie dati ir ierobežoti, un nevar izslēgt palielinātu ādas reakciju risku pacientiem, kuriem iepriekš bijušas ar NNRTI saistītas ādas reakcijas. Šādiem pacientiem jāievēro piesardzība, jo īpaši gadījumos, kad anamnēzē ir smaga ādas reakcija uz zāļu lietošanu.

Etravirīna lietošanas laikā ziņots par smagiem paaugstinātas jutības sindromiem, tai skaitā MIEVS (medikamentoziem izsitumiem ar eozinofiliju un vispārējiem simptomiem) un TEN (toksisku epidermas nekrolīzi), kuriem dažkārt bijis letāls iznākums (skatīt 4.8. apakšpunktu). MIEVS sindromam raksturīgi izsitumi, drudzis, eozinofilija un vispārējas izpausmes (tai skaitā, bet ne tikai smagi izsitumi vai izsitumi, ko pavada drudzis, vispārējs savārgums, nespēks, muskuļu vai locītavu sāpes, pūšļveida izsitumi, bojājumi mutes dobumā, konjunktivīts, hepatīts vai eozinofilija). Sindroms parasti sākas pēc 3-6 nedēļām, un, ja tiek pārtraukta zāļu lietošana un sākota kortikosteroīdu terapija, vairumā gadījumu iznākums ir labvēlīgs.

Pacienti jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību, ja rodas smagi izsitumi vai paaugstinātas jutības reakcijas. Pacienti, kam terapijas laikā tiek noteikta paaugstinātas jutības reakcijas diagnoze, INTELENCE lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Ja pēc smagu izsitumu rašanās ārstēšana ar INTELENCE netiek nekavējoties pārtraukta, var rasties dzīvībai bīstama reakcija.

Pacienti, kas terapiju pārtraukuši paaugstinātas jutības reakcijas dēļ, nedrīkst atsākt INTELENCE lietošanu.

Izsitumi

Etravirīna lietošanas laikā ziņots par izsitumu rašanos. Visbiežāk izsitumi bija viegli vai vidēji smagi, radās terapijas otrā nedēļā un bija retāk sastopami pēc 4. nedēļas. Vairumā gadījumu izsitumi bija pašlimitēti un, terapiju turpinot, parasti izzuda 1 līdz 2 nedēļu laikā. Parakstot INTELENCE sievietēm, parakstītājam jāņem vērā, ka sievietēm izsitumi radās biežāk (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bērniem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, tās iespējams iemaisīt šķidrumā. To var apsvērt tikai tad, ja šķiet, ka bērns saņems visu šķidrumā iemaisīto tablešu devu (skatīt 4.2. un 6.6. apakšpunktu). Nepieciešamība norīt visu devu jāuzsver bērnam un viņa aprūpētājam, lai nepieļautu pārāk vāju viroloģisko atbildes reakciju vai tās neesamību. Ja ir kādas šaubas par to, vai bērns saņems visu šķidrumā iemaisīto tablešu devu, jāapsver iespējamība ārstēšanai izmantot citas pretretrovīrusu zāles.

Gados vecāki pacienti

Pieredze ar gados vecākiem pacientiem ir ierobežota: III fāzes pētījumos etravirīnu saņēma 6 pacienti, kuri bija 65 gadus veci vai vecāki, un 53 pacienti vecumā no 56 līdz 64 gadiem. Pacienti pēc 55 gadu vecuma nevēlamo blakusparādību veids un biežums bija identisks kā gados jaunākiem pacientiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība

Ņemot vērā etravirīna pastiprināto iedarbību grūtniecības laikā, tām grūtniecēm, kurām nepieciešama vienlaicīga zāļu lietošana vai kurām ir blakusslimības, kas var turpināt etravirīna iedarbības pastiprināšanos, jāievēro piesardzība.

Pacienti ar blakusslimībām

Aknu darbības traucējumi

Etravirīna metabolisms un eliminācija norisinās galvenokārt aknās, un viela izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām. Ir paredzama ietekme uz nesaistītās vielas iedarbību (pētījumi nav veikti), un tādēļ pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība. Pētījumi par etravirīna lietošanu pacientiem ar izteiktiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav veikti, un tā lietošana šajā pacientu grupā nav ieteicama (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga infekcija ar HBV (B hepatīta vīrusu) vai HCV (C hepatīta vīrusu)

Tā kā pašreiz pieejamie dati ir ierobežoti, piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem vienlaicīgi ir B vai C hepatīta vīrusa infekcija. Nevar izslēgt iespējamu paaugstināta aknu enzīmu līmeņa risku.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretrietvīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem KART uzsākšanas brīdī ir bijis izteikts imūndeficīts, var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai atlikušajiem oportūnistiskiem patogēniem, kas var izraisīt nopietnus klīniskus stāvokļus vai simptomu saasinājumu. Visbiežāk šādas reakcijas novērotas pirmajās nedēļās vai mēnešos pēc KART uzsākšanas. Piemēri ir citomegalovīrusa retinīts, ģeneralizētas un/vai perēkļveida mikobaktēriju infekcijas un *Pneumocystis jiroveci* izraisīta pneimonija. Jebkādi iekaisumi simptomi jānovērtē un, ja nepieciešams, jāsāk ārstēšana.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Greivsa* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Osteonekroze

Lai gan uzskata, ka etioloģija ir saistīta ar vairākiem faktoriem (tostarp kortikosteroīdu lietošanu, alkohola lietošanu, izteiktu imūnsupresiju, palielinātu ķermeņa masas indeksu), ir ziņots par osteonekrozes gadījumiem, jo īpaši pacientiem ar HIV infekciju vēlīnā stadijā un/vai pacientiem, kuri ilgstoši bijuši pakļauti KART iedarbībai. Pacienti jāinformē, ka tad, ja viņiem rodas sāpes locītavās, locītavu stīvums vai apgrūtinātas kustības, ir nepieciešams konsultēties ar ārstu.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Izteiktās farmakokinētiskās mijiedarbības dēļ (par 76 % samazināts etravirīna AUC) etravirīnu nav ieteicams kombinēt ar tipranavīru/ritonavīru, jo var tikt būtiski traucēta viroloģiskā atbildes reakcija uz etravirīnu.

Etravirīna kombinācija ar daklastavīru, atazanavīru/kobicistatu vai darunavīru/kobicistatu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Sīkāku informāciju par mijiedarbību ar citām zālēm skatīt 4.5. apakšpunktā.

Laktozes nepanesība un laktāzes deficīts

INTELENCE 25 mg tabletes

Katra tablete satur 40 mg laktozes monohidrāta. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

INTELENCE 100 mg tabletes

Katra tablete satur 160 mg laktozes monohidrāta. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles, kas ietekmē etravirīna iedarbību

Etravirīnu metabolizē CYP3A4, CYP2C9 un CYP2C19, kam seko metabolītu glikuronidācija ar uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UDPGT) starpniecību. Zāles, kas inducē CYP3A4, CYP2C9 vai CYP2C19, var pastiprināt etravirīna klīrensu, kā rezultātā pazeminās etravirīna koncentrācija plazmā.

Ja vienlaicīgi lieto etravirīnu un zāles, kas inhibē CYP3A4, CYP2C9 vai CYP2C19, etravirīna klīrenss var samazināties, kā rezultātā var būt paaugstināta etravirīna koncentrācija plazmā.

Zāles, ko ietekmē etravirīna lietošana

Etravirīns ir vājš CYP3A4 induktors. Ja vienlaicīgi lieto etravirīnu un zāles, ko primāri metabolizē CYP3A4, var pazemināties šo zāļu koncentrācija plazmā un pavājināties to terapeitiskā iedarbība vai samazināties tās ilgums.

Etravirīns ir vājš CYP2C9 un CYP2C19 inhibitors. Etravirīns ir arī vājš P-glikoproteīna inhibitors. Ja vienlaicīgi lieto zāles, ko primāri metabolizē CYP2C9 vai CYP2C19 vai transportē P-glikoproteīns, var paaugstināties šo zāļu koncentrācija plazmā, kā rezultātā var pastiprināties to terapeitiskā iedarbība, palielināties darbības ilgums, vai mainīties nevēlamo blakusparādību profils.

2. tabulā ir sniegts pārskats par zināmo vai teorētiski iespējamo mijiedarbību ar noteiktiem antiretrovīrusu līdzekļiem un ne-antiretrovīrusu zālēm. Tabula nav visaptveroša.

Mijiedarbības tabula

2. tabulā ir sniegta informācija par mijiedarbību starp etravirīnu un vienlaicīgi lietotām zālēm (pieaugums ir apzīmēts ar “↑”, samazinājums — ar “↓”, izmaiņu neesamība — ar “↔”, nav veikts — ar “NV” un ticamības intervāls — ar “TI”).

2. tabula. Mijiedarbība un ieteikumi par devām, lietojot kopā ar citām zālēm

Zāles pa terapeitiskajām kategorijām	Ietekme uz zāļu koncentrāciju Mazāko kvadrātu vidējais koeficients (90 % TI; 1,00 = nav efekta)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Antiretrovīrusu līdzekļi		
<i>NRTI</i>		
Didanozīns 400 mg vienreiz dienā	<u>didanozīna</u> AUC ↔ 0,99 (0,79–1,25) C _{min} NV C _{max} ↔ 0,91 (0,58–1,42) <u>etravirīna</u> AUC ↔ 1,11 (0,99–1,25) C _{min} ↔ 1,05 (0,93–1,18) C _{max} ↔ 1,16 (1,02–1,32)	Būtisku ietekmi uz didanozīna un etravirīna farmakokinētiskajiem parametriem nenovēro. INTELENCE un didanozīnu var lietot, neveicot devu pielāgošanu.
Tenofovīra dizoproksils 245 mg vienreiz dienā ^b	<u>tenofovīra</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>etravirīna</u> AUC ↓ 0,81 (0,75–0,88) C _{min} ↓ 0,82 (0,73–0,91) C _{max} ↓ 0,81 (0,75–0,88)	Būtisku ietekmi uz tenofovīra un etravirīna farmakokinētiskajiem parametriem nenovēro. INTELENCE un tenofovīru var lietot, nepielāgojot devu.
Citi NRTI	Mijiedarbība nav pētīta, taču, ņemot vērā to, ka citi NRTI (piem., abakavīrs, emtricitabīns, lamivudīns, stavudīns un zidovudīns) izdalās galvenokārt caur nierēm, mijiedarbība nav paredzama.	INTELENCE kopā ar šiem NRTI var lietot neveicot devu pielāgošanu.

NNRTI		
Efavirenzs Nevirapīns Rilpivirīns	Nav pierādīts, ka divu NNRTI kombinēšana radītu ieguvumu. Vienlaicīga etravirīna un efavirenza vai nevirapīna lietošana var būtiski pazemināt etravirīna koncentrāciju plazmā un izraisīt etravirīna terapeitiskās iedarbības zudumu. Vienlaicīga etravirīna un rilpivirīna lietošana var pazemināt rilpivirīna koncentrāciju plazmā un izraisīt rilpivirīna terapeitiskās iedarbības zudumu.	Nav ieteicams lietot INTELENCE kopā ar citiem NNRTI.
HIV proteāzes inhibitori (PI) — nepastiprināti (t.i., ja vienlaicīgi nelieto ritonavīru nelielās devās)		
Indinavīrs	Vienlaicīga etravirīna un indinavīra lietošana var būtiski pazemināt indinavīra koncentrāciju plazmā un izraisīt tā terapeitiskās iedarbības zudumu.	Nav ieteicams lietot INTELENCE kopā ar indinavīru.
HIV PI — pastiprināti ar ritonavīru nelielās devās		
Atazanavīrs/ritonavīrs 300/100 mg vienreiz dienā	<u>atazanavīra</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>etravirīna</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 un atazanavīru/ritonavīru var lietot, nepielāgojot devu.
Darunavīrs/ritonavīrs 600/100 mg divreiz dienā	<u>darunavīra</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>etravirīna</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 un darunavīru/ritonavīru var lietot, neveicot devu pielāgošanu (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).
Fosamprenavīrs/ ritonavīrs 700/100 mg divreiz dienā	<u>amprenavīra</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>etravirīna</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Ja amprenavīru/ritonavīru un fosamprenavīru/ritonavīru lieto vienlaicīgi ar INTELENCE, var būt nepieciešama devas samazināšana. Var apsvērt iekšķīgi lietojamā šķīduma lietošanu, lai samazinātu devu.
Lopinavīrs/ritonavīrs (tablete) 400/100 mg divreiz dienā	<u>lopinavīra</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>etravirīna</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 un lopinavīru/ritonavīru var lietot, neveicot devu pielāgošanu.
Sakvinavīrs/ritonavīrs 1 000/100 mg divreiz dienā	<u>sakvinavīra</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>etravirīna</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 un sakvinavīru/ritonavīru var lietot, neveicot devu pielāgošanu.

Tipranavīrs/ritonavīrs 500/200 mg divreiz dienā	<u>tipranavīra</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>etravirīna</u> AUC ↓ 0,24 (0,18–0,33) C _{min} ↓ 0,18 (0,13–0,25) C _{max} ↓ 0,29 (0,22–0,40)	Nav ieteicams lietot INTELENCE kopā ar tipranavīru/ritonavīru (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>HIV PI — pastiprināti ar kobicistatu</i>		
Atazanavīrs/kobicistats Darunavīrs/kobicistats	<u>Nav pētīta. Etravirīna vienlaicīga lietošana ar atazanavīru/kobicistatu vai darunavīru/kobicistatu var pazemināt PI un/vai kobicistata koncentrācijas plazmā, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.</u>	INTELENCE vienlaicīga lietošana ar atazanavīru/kobicistatu vai darunavīru/kobicistatu nav ieteicama.
<i>CCR5 antagonisti</i>		
Maraviroks 300 mg divreiz dienā	<u>maraviroka</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>etravirīna</u> AUC ↔ 1,06 (0,99–1,14) C _{min} ↔ 1,08 (0,98–1,19) C _{max} ↔ 1,05 (0,95–1,17)	Maraviroka ieteicamā deva, lietojot kombinācijā ar INTELENCE un PI ir 150 mg divreiz dienā, izņemot fosamprenavīra/ritonavīra gadījumā, kas nav ieteicami kopā ar maraviroku.
Maraviroks/darunavīrs/ ritonavīrs 150/600/100 mg divreiz dienā	<u>maraviroka*</u> AUC ↑ 3,10* (2,57–3,74) C _{min} ↑ 5,27* (4,51–6,15) C _{max} ↑ 1,77* (1,20–2,60) * salīdzinot ar maraviroku 150 mg divreiz dienā	INTELENCE deva nav jāpielāgo. Skatīt arī 4.4. apakšpunktu.
<i>Saplūšanas inhibitori</i>		
Enfuvirtīds 90 mg divreiz dienā	<u>etravirīna*</u> AUC ↔ ^a C _{0h} ↔ ^a Enfuvirtīda koncentrācija nav pētīta un ietekme nav sagaidāma. * Pamatojoties uz farmakokinētikas analīzēm pacientu populācijā.	Lietojot vienlaicīgi, mijiedarbība nav paredzama ne INTELENCE, ne enfuvirtīdam.

<i>Integrāzes inhibitori</i>		
Dolutegravīrs 50 mg vienreiz dienā	<u>dolutegravīra</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>etravirīna</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Etravirīns ievērojami samazināja dolutegravīra koncentrāciju plazmā. Etravirīna ietekmi uz dolutegravīra koncentrāciju plazmā vājināja vienlaicīgi lietots darunavīrs/ritonavīrs vai lopinavīrs/ritonavīrs, un ir paredzams, ka to vājinās atazanavīrs/ritonavīrs.
Dolutegravīrs + darunavīrs/ritonavīrs 50 mg vienreiz dienā + 600/100 mg divreiz dienā	<u>dolutegravīra</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>etravirīna</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	INTELENCE un dolutegravīra kombināciju ir atļauts lietot tikai tad, ja vienlaicīgi tiek lietots atazanavīrs/ritonavīrs, darunavīrs/ritonavīrs vai lopinavīrs/ritonavīrs. Šo kombināciju ir atļauts lietot, nepielāgojot devu.
Dolutegravīrs + lopinavīrs/ritonavīrs 50 mg vienreiz dienā + 400/100 mg divreiz dienā	<u>dolutegravīra</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>etravirīna</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	
Raltegravīrs 400 mg divreiz dienā	<u>raltegravīra</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>etravirīna</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 un raltegravīru var lietot, neveicot devu pielāgošanu.
ANTIARITMISKI LĪDZEKĻI		
Digoksīns vienreizēja 0,5 mg deva	<u>digoksīna</u> AUC ↑ 1,18 (0,90–1,56) C _{min} NV C _{max} ↑ 1,19 (0,96–1,49)	INTELENCE un digoksīnu var lietot, neveicot devu pielāgošanu. Ja digoksīnu kombinē ar INTELENCE, ieteicams kontrolēt digoksīna koncentrāciju.
Amiodarons Bepridils Dizopiramīds Flekainīds Lidokaīns (sistēmiski) Meksiletīns Propafenons Hinidīns	Nav pētīta. Domājams, ka INTELENCE pazemina šo antiaritmisko līdzekļu koncentrāciju plazmā.	Antiaritmisku līdzekļu un INTELENCE vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība un, ja iespējams, ieteicams veikt terapeitiskās koncentrācijas kontroli.
ANTIBIOTIKAS		
Azītromicīns	Nav pētīta. Ņemot vērā azītromicīna izvadīšanu ar žulti, zaļu mijiedarbība starp azītromicīnu un INTELENCE nav paredzama.	INTELENCE un azītromicīnu var lietot, neveicot devu pielāgošanu.

Klaritromicīns 500 mg divreiz dienā	<u>klaritromicīna</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-klaritromicīna</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>etravirīna</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C _{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C _{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Etravirīns samazināja klaritromicīna iedarbību; taču aktīvā metabolīta, 14-OH-klaritromicīna, koncentrācija paaugstinājās. Tā kā 14-OH-klaritromicīnam ir samazināta aktivitāte pret <i>Mycobacterium avium</i> kompleksu (MAC), kopējā aktivitāte pret šo patogēnu var būt izmainīta; tādēļ MAC ārstēšanai jāapsver alternatīvs līdzeklis, nevis klaritromicīns.
ANTIKOAGULANTI		
Varfarīns	Nav pētīta. Domājams, ka etravirīns paaugstina varfarīna koncentrāciju plazmā.	Ja varfarīnu kombinē ar INTELENCE, ieteicams kontrolēt INR (starptautisko standartizēto koeficientu).
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns	Nav pētīta. Domājams, ka karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns pazemina etravirīna koncentrāciju plazmā.	Kombinācija nav ieteicama.
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI		
Flukonazols 200 mg vienreiz dienā rītos	<u>flukonazola</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>etravirīna</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 un flukonazolu var lietot, neveicot devu pielāgošanu.
Itrakonazols Ketokonazols Posakonazols	Nav pētīta. Posakonazols, kas ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, var paaugstināt etravirīna koncentrāciju plazmā. Itrakonazols un ketokonazols ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori un substrāti. Itrakonazola vai ketokonazola un etravirīna vienlaicīga sistēmiska lietošana var paaugstināt etravirīna koncentrāciju plazmā. Turklāt etravirīns var pazemināt itrakonazola vai ketokonazola koncentrāciju plazmā.	INTELENCE un šos pretsēnīšu līdzekļus var lietot, neveicot devu pielāgošanu.
Vorikonazols 200 mg divreiz dienā	<u>vorikonazola</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>etravirīna</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 un vorikonazolu var lietot, neveicot devu pielāgošanu.

PRETMALĀRIJAS LĪDZEKĻI		
Artemeters/ Lumefantrīns 80/480 mg, sešas devas pēc 0, 8, 24, 36, 48 un 60 stundām	<u>artemetera</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>dihidroartemizinīna</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>lumefantrīna</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>etravirīna</u> AUC ↔ 1,10 (1,06–1,15) C _{min} ↔ 1,08 (1,04–1,14) C _{max} ↔ 1,11 (1,06–1,17)	INTELENCE lietojot kopā ar artemeteru/lumefantrīnu, obligāti rūpīgi jākontrolē atbildes reakcija uz pretmalārijas līdzekļiem, jo ir novērota artemetera un/vai tā aktīvā metabolīta dihidroartemizinīna iedarbības intensitātes samazināšanās, kas var vājināt iedarbību pret malāriju. INTELENCE deva nav jāpielāgo.
ANTIMIKOBAKTERIĀLI LĪDZEKĻI		
Rifampicīns Rifapentīns	Nav pētīta. Domājams, ka rifampicīns un rifapentīns pazemina etravirīna koncentrāciju plazmā. INTELENCE jālieto kopā ar pastiprinātā PI. Rifampicīns ir kontrindicēts kombinācijā pastiprinātā PI.	Kombinācija nav ieteicama.
Rifabutīns 300 mg vienreiz dienā	Ar saistītu pastiprinātu PI: mijiedarbības pētījums nav veikts. Ņemot vērā iepriekš iegūtos datus, iespējama etravirīna iedarbības samazināšanās, bet rifabutīna un īpaši 25-O-dezacetil-rifabutīna iedarbības pastiprināšanās. Bez saistīta pastiprinātu PI (ārpus ieteiktajām etravirīna indikācijām): <u>rifabutīna</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-dezacetilrifabutīna</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>etravirīna</u> AUC ↓ 0,63 (0,54–0,74) C _{min} ↓ 0,65 (0,56–0,74) C _{max} ↓ 0,63 (0,53–0,74)	INTELENCE, pastiprināta PI un rifabutīna kombinācija jālieto piesardzīgi, jo pastāv pavājinātas etravirīna un palielinātas rifabutīna un 25-O-dezacetil-rifabutīna iedarbības risks. Ieteicama stingra viroloģiskās atbildes reakcijas un ar rifabutīnu saistīto blakusparādību uzraudzība. Informāciju par rifabutīna devu pielāgošanu skat. saistītā pastiprinātā PI zāļu aprakstā.
BENZODIAZEPĪNI		
Diazepāms	Nav pētīta. Sagaidāms, ka etravirīns paaugstinās diazepāma koncentrāciju plazmā.	Jāapsver iespēja lietot diazepāmam alternatīvus līdzekļus.
KORTIKOSTEROĪDI		
Deksametazons (sistēmiski)	Nav pētīta. Domājams, ka deksametazons pazemina etravirīna koncentrāciju plazmā.	Deksametazons sistēmiski jālieto piesardzīgi vai jāapsver iespēja izmantot alternatīvus līdzekļus, jo īpaši ilgstošai lietošanai.

KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI UZ ESTROGĒNU BĀZES		
Etinilestradiols 0,035 mg vienreiz dienā Noretindrons 1 mg vienreiz dienā	<u>etinilestradiola</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>noretindrona</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>etravirīna</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Kontracepcijas līdzekļus uz estrogēnu un/vai progesteronu bāzes kombinācijā ar INTELENCE var lietot, nepielāgojot devas.
PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI, KAS TIEŠI IEDARBOJAS UZ C HEPATĪTA VĪRUSU (HCV)		
Ribavirīns	Nav pētīta, tomēr, ņemot vērā ribavirīna elimināciju caur nierēm, mijiedarbība nav sagaidāma.	INTELENCE un ribavirīna kombināciju iespējams lietot, nepielāgojot devas.
Daklatsvīrs	Nav pētīta. Etravirīna vienlaicīga lietošana ar daklatsvīru var pazemināt daklatsvīra koncentrācijas.	Vienlaicīga INTELENCE un daklatsvīra lietošana nav ieteicama.
Elbasvīrs/grazoprevīrs	Nav pētīta. Etravirīna vienlaicīga lietošana ar elbasvīru/grazoprevīru var pazemināt elbasvīra un grazoprevīra koncentrāciju, kā rezultātā pavājināsies elbasvīra/grazoprevīra terapeitiskā iedarbība.	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
AUGU VALSTS LĪDZEKĻI		
Asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nav pētīta. Domājams, kas asinszāles pazemina etravirīna koncentrāciju plazmā.	Kombinācija nav ieteicama.
HMG CO-A REDUKTĀZES INHIBITORI		
Atorvastatīns 40 mg vienreiz dienā	<u>atorvastatīna</u> AUC ↓ 0,63 (0,58–0,68) C _{min} NV C _{max} ↑ 1,04 (0,84–1,30) <u>2-OH-atorvastatīna</u> AUC ↑ 1,27 (1,19–1,36) C _{min} NV C _{max} ↑ 1,76 (1,60–1,94) <u>etravirīna</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 un atorvastatīna kombināciju var lietot, neveicot devu pielāgošanu, taču atorvastatīna devu var būt nepieciešams pielāgot, pamatojoties uz klīnisko atbildes reakciju.
Fluvastatīns Lovastatīns Pravastatīns Rosuvastatīns Simvastatīns	Nav pētīta. Mijiedarbība starp <u>pravastatīnu</u> un etravirīnu nav paredzama. <u>Lovastatīns</u> , <u>rosuvastatīns</u> un <u>simvastatīns</u> ir CYP3A4 substrāti, un to lietošana kopā ar etravirīnu var novest pie pazeminātas HMG Co-A reduktāzes inhibitora koncentrācijas plazmā. <u>Fluvastatīnu</u> un <u>rosuvastatīnu</u> metabolizē CYP2C9, un to lietošana kopā ar etravirīnu var novest pie augstākas HMG Co-A reduktāzes inhibitora koncentrācijas plazmā.	Var būt nepieciešams pielāgot šo HMG Co-A reduktāzes inhibitoru devu.
H ₂ RECEPTORU ANTAGONISTI		
Ranitidīns 150 mg divreiz dienā	<u>etravirīna</u> AUC ↓ 0,86 (0,76–0,97) C _{min} NV C _{max} ↓ 0,94 (0,75–1,17)	INTELENCE var lietot kopā ar H ₂ receptoru antagonistiem, neveicot devu pielāgošanu.

IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns Sirolīms Takrolīms	Nav pētīta. Domājams, ka etravirīns pazemina ciklosporīna, sirolīma un takrolīma koncentrāciju plazmā.	Ja vienlaicīgi lieto sistēmiskus imūnsupresantus, tas jādarā piesardzīgi, jo, lietojot kopā ar INTELENCE, var tikt ietekmēta ciklosporīna, sirolīma vai takrolīma koncentrācija.
NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
Metadons Individuālas devas 60–130 mg diapazonā vienreiz dienā	<u>R(-) metadona</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(+)-metadona</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>etravirīna</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Lieto kopā ar INTELENCE vai pēc šī perioda nebija nepieciešamības mainīt metadona devu klīniskā stāvokļa dēļ.
5. TIPA FOSFODIESTERĀZES (FDE-5) INHIBITORI		
Sildenafilis, vienreizēja 50 mg deva Tadalafilis Vardenafilis	<u>sildenafilila</u> AUC ↓ 0,43 (0,36–0,51) C _{min} NV C _{max} ↓ 0,55 (0,40–0,75) <u>N-desmetilsildenafilila</u> AUC ↓ 0,59 (0,52–0,68) C _{min} NV C _{max} ↓ 0,75 (0,59–0,96)	FDE-5 inhibitoru un INTELENCE vienlaicīgas lietošanas gadījumā var būt nepieciešams pielāgot FDE-5 inhibitora devu, lai panāktu vēlamā klīnisko efektu.
TROMBOCĪTU AGREGĀCIJAS INHIBITORI		
Klopidogrels	<i>In vitro</i> dati liecina, ka etravirīnam piemīt CYP2C19 inhibējošas īpašības. Tādēļ ir iespējams, ka etravirīns varētu inhibēt klopidogrela metabolismu līdz tā aktīvajam metabolītam, šādā veidā inhibējot CYP2C19 <i>in vivo</i> . Šādas mijiedarbības klīniskais nozīmīgums nav pierādīts.	Piesardzības nolūkā ieteicams izvairīties no etravirīna un klopidogrela vienlaicīgas lietošanas.
PROTONU SŪKŅA INHIBITORI		
Omeprazols 40 mg vienreiz dienā	<u>etravirīna</u> AUC ↑ 1,41 (1,22–1,62) C _{min} NV C _{max} ↑ 1,17 (0,96–1,43)	INTELENCE var lietot kopā ar protonu sūkņa inhibitoriem, neveicot devu pielāgošanu.
SELEKTĪVIE SEROTONĪNA ATPAKAĻSAISTES INHIBITORI (SSAI)		
Paroksetīns 20 mg vienreiz dienā	<u>paroksetīna</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>etravirīna</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 var lietot kopā ar paroksetīnu, neveicot devu pielāgošanu.

^a Salīdzinājuma pamatā ir iepriekš veiktas pārbaudes.

^b Pētījums tika veikts ar tenofovīra dizoproksila fumarātu, lietojot 300 mg vienreiz dienā.

Piezīme. Pētījumos par mijiedarbību ar citām zālēm tika izmantotas dažādas etravirīna zāļu formas un/vai devas, kā rezultātā tika panākta vienlīdzīga iedarbība, tādēļ vienai zāļu formai noteiktā mijiedarbība ir attiecināma arī uz citām zāļu formām.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Vienmēr, kad tiek lemts par antiretrovīrusu zāļu lietošanu, lai grūtniecei ārstētu HIV infekciju un tā samazinātu risku, ka HIV infekcija tiks vertikāli nodota jaundzimušajam, nosakot drošumu auglim, jāņem vērā no dzīvniekiem iegūtie dati un klīniskā pieredze ar minēto preparātu lietošanu grūtniecēm.

Novērots, ka etravirīna aktīvā viela šķērso grūsnu žurku placentu, tomēr nav zināms, vai tas notiek grūtniecēm. Ar dzīvniekiem veikto pētījumu rezultāti neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz datiem, kas iegūti no dzīvniekiem, cilvēkam anomāliju risks ir uzskatāms par maz ticamu. Šie ļoti ierobežotie klīniskie dati neliecina par problēmām saistībā ar lietošanas drošumu.

Barošana ar krūti

Etravirīns izdalās cilvēka pienā.

Tā kā ar krūti barotiem zīdaiņiem var rasties blakusparādības, sievietēm ir jānorāda, ka viņas nedrīkst barot bērnu ar krūti, ja viņas lieto INTELENCE. Lai izvairītos no HIV pārnesšanas, sievietēm ar HIV ieteicams nebarot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Dati par etravirīna ietekmi uz cilvēku auglību nav pieejami. Žurkām etravirīna terapija neietekmēja pārošanos vai auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

INTELENCE maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pētījumi par INTELENCE ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Ar etravirīnu ārstētiem pacientiem ziņots par tādām zāļu blakusparādībām kā miegainība un vertigo, un tas jāņem vērā, vērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās (biežums $\geq 10\%$) ziņojumos minētās jebkuras smaguma pakāpes etravirīna nevēlamās blakusparādības bija izsitumi, caureja, slikta dūša un galvassāpes. III fāzes pētījumos jebkāda veida nevēlamo blakusparādību dēļ ārstēšanu pārtrauca 7,2 % pacientu, kuri saņēma etravirīnu. Visbiežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ tika pārtraukta ārstēšana, bija izsitumi.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā ir sniegts kopsavilkums par nevēlamajām blakusparādībām, kas minētas ziņojumos par ar etravirīnu ārstētajiem pacientiem. Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežums ir izteikts sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$) sastopamas.

3. tabula: Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās etravirīna blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorija	Nevēlamas blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Trombocitopēnija, anēmija, samazināts neitrofilo leikocītu skaits
	Retāk	Samazināts balto asins šūnu skaits
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināta jutība pret zālēm
	Retāk	Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Cukura diabēts, hiperglikēmija, hiperholesterinēmija, paaugstināts zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) līmenis, hipertrigliceridēmija, hiperlipidēmija, dislipidēmija, anoreksija
Psihiskie traucējumi	Bieži	Trauksme, bezmiegs, miega traucējumi
	Retāk	Apjukuma stāvoklis, dezorientācija, murgi, nervozitāte, patoloģiski sapņi
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Perifēriska neiropātija, parestēzija, hipoestēzija, amnēzija, miegainība
	Retāk	Krampji, sinkope, trīce, pastiprināta miegainība, uzmanības traucējumi
Acu bojājumi	Bieži	Neskaidra redze
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Miokarda infarkts
	Retāk	Priekškambaru mirdzēšana, stenokardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija
	Reti	Hemorāģisks insults ^a
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Aizdusa slodzes laikā
	Retāk	Bronhu spazmas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, slikta dūša
	Bieži	Gastroezofageālā atvīlņa slimība, vemšana, vēdersāpes, vēdera apjoma palielināšanās, vēdera uzpūšanās, gastrīts, aizcietējums, sausums mutē, stomatīts, paaugstināts lipāzes līmenis, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs
	Retāk	Pankreatīts, asins vemšana, rīstīšanās
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes (AlAT) līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis (AsAT)
	Retāk	Hepatīts, aknu steatoze, citolītisks hepatīts, hepatomegālija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi
	Bieži	Svīšana nakts laikā, sausa āda, prurigo
	Retāk	Angioedēma ^a , sejas pietūkums, pastiprināta svīšana
	Reti	Stīvensa-Džonsona sindroms ^a , <i>erythema multiforme</i> ^a
	Ļoti reti	Toksiska epidermas nekrolīze ^a , MIEVS ^b
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru mazspēja, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Ginekomastija
Vispārēji traucējumi	Bieži	Nespēks

un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk	Lēnīgums
-----------------------------------	-------	----------

^a Šīs nevēlamās blakusparādības tika novērotas citos, nevis DUET-1 un DUET-2, klīniskajos pētījumos.

^b Šīs nevēlamās blakusparādības ir identificētas etravirīna pēcreģistrācijas periodā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Izsitumi

Izsitumi lielākoties bija viegli līdz mēreni izteikti, parasti makulāri līdz makulopapulāri vai eritematozi, un vairumā gadījumu radās terapijas otrajā nedēļā, bet pēc ceturtās nedēļas tos novēroja reti. Izsitumi lielākoties bija pašierobežojoši un, turpinot terapiju, parasti izzuda 1–2 nedēļu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). DUET pētījumos etravirīna grupā izsitumi sievietēm radās biežāk nekā vīriešiem (≥ 2 . pakāpes izsitumi radās 9/60 [15,0 %] sievietēm un 51/539 [9,5 %] vīriešiem; par terapijas pārtraukšanu izsitumu dēļ tika ziņots 3/60 [5,0 %] sievietēm un 10/539 [1,9 %] vīriešiem) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Attiecībā uz izsitumu smaguma pakāpi vai ārstēšanas pārtraukšanu izsitumu dēļ atšķirības starp dzimumiem nenovēroja. Klīniskie dati ir ierobežoti, un nevar izslēgt palielinātu ādas reakciju risku pacientiem, kuriem anamnēzē ir ar NNRTI saistītas ādas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

Pacientiem ar HIV infekciju, kuriem kombinētās antiretrovīrusu terapijas (KART) uzsākšanas laikā bijis izteikts imūndeficīts, var sākties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskām vai atlikušajām oportūnistiskām infekcijām. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Greivsa* slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze

Ir ziņots par osteonekrozes gadījumiem, jo īpaši pacientiem ar vispāratzītiem riska faktoriem, progresējošu HIV izraisītu slimību vai kombinētas antiretrovīrusu terapijas ilgstošu iedarbību. Biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija (vecumā no 1 līdz 18 gadiem)

Drošums bērniem un pusaudžiem ir vērtēts divos pētījumos ar vienu grupu. PIANO (TMC125-C213) bija II fāzes pētījums, un tā laikā 101 pretretrovīrusu līdzekļus jau saņēmis 6 līdz <18 gadus vecs ar HIV-1 inficēts bērns saņēma INTELENCE kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm. TMC125-C234/IMPAACT P1090 bija I/II fāzes pētījums, un tā laikā 26 pretretrovīrusu līdzekļus jau saņēmuši 1 līdz <6 gadus veci ar HIV-1 inficēti bērni saņēma INTELENCE kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pētījumos PIANO un TMC125-C234/IMPAACT P1090 nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe pediatriskiem pacientiem bija līdzīga pieaugušajiem novērotajai. Pētījumā PIANO par izsitumiem meitenēm tika ziņots biežāk nekā zēniem (par ≥ 2 . pakāpes izsitumiem ziņots 13/64 [20,3 %] meitenēm un 2/37 [5,4 %] zēniem; par terapijas pārtraukšanu izsitumu dēļ ziņots 4/64 [6,3 %] meitenēm un 0/37 [0 %] zēniem) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Visbiežāk izsitumi bija viegli vai vidēji smagi, makulāra/papulāra tipa un radās terapijas otrā nedēļā. Vairumā gadījumu izsitumi bija pašlimitēti un parasti, turpinot terapiju, izzuda 1 nedēļas laikā.

Pēcreģistrācijas periodā veiktā retrospektīvā kohortu pētījumā, kura mērķis bija pamatot vienlaicīgi ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem HIV-1 ārstēšanai lietota etravirīna ilgtermiņa drošuma profilu ar HIV-1 inficētiem bērniem un pusaudžiem (N = 182), par Stīvensa-Džonsona sindromu ziņoja biežāk (1%), nekā klīniskajos pētījumos ar pieaugušiem pacientiem (< 0,1%).

Citas īpašas pacientu grupas

Pacienti, kuriem vienlaicīgi ir B un/vai C hepatīta vīrusa infekcija

DUET-1 un DUET-2 apvienotajā analīzē bija vērojama tendence, ka ar etravirīnu ārstētiem indivīdiem, kuriem vienlaicīgi bija šāda infekcija, aknu darbības traucējumus novēroja biežāk nekā indivīdiem placebo grupā, kuriem vienlaicīgi bija šāda infekcija. INTELENCE šādiem pacientiem jālieto piesardzīgi (skatīt arī 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**.

4.9. Pārdozēšana

Par simptomātisko etravirīna pārdozēšanu nav informācijas, taču iespējams, ka biežākie novērotie simptomi varētu būt biežākās etravirīna nevēlamās blakusparādības, piemēram, izsitumi, caureja, slikta dūša un galvassāpes. Etravirīna nav specifiska antidota, ko lietot pārdozēšanas gadījumā. INTELENCE pārdozēšanas ārstēšanu veido vispārēji atbalstoši pasākumi, tostarp dzīvībai svarīgāko rādītāju kontrole un pacienta klīniskā stāvokļa novērošana. Tā kā etravirīns izteikti saistās ar olbaltumvielām, nav domājams, ka aktīvo vielu varētu būtiskā daudzumā izvadīt no organisma ar dialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AG04.

Darbības mehānisms

Etravirīns ir 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) NNRTI. Etravirīns nepastarpināti saistās ar reverso transkriptāzi (RT) un bloķē no RNS atkarīgo un no DNS atkarīgo DNS polimerāzes darbību, pārtraucot enzīma katalītisko ķēdi.

Pretvīrusu darbība *in vitro*

Etravirīns darbojas pret savvaļas tipa HIV-1 T šūnu līnijās un primārajās šūnās ar EC₅₀ vērtības mediānu no 0,9 līdz 5,5 nM. Etravirīns darbojas pret HIV-1 M grupas (A, B, C, D, E, F un G apakštipu) un HIV-1 O grupas primārajiem izolātiem ar EC₅₀ vērtībām attiecīgi no 0,3 līdz 1,7 nM un no 11,5 līdz 21,7 nM. Lai gan etravirīns *in vitro* darbojas pret savvaļas tipa HIV-2 ar EC₅₀ vērtību mediānu no 5,7 līdz 7,2 μM, HIV-2 infekciju ar etravirīnu ārstēt neiesaka, jo nav pieejami klīniskie dati. Etravirīns saglabā aktivitāti pret HIV-1 vīrusu celmiem, kas ir rezistenti pret nukleozīdu reversās transkriptāzes un/vai proteāzes inhibitoriem. Turklāt etravirīnam ir raksturīga vairākkārtēja pārmaiņa (*fold change*, FC) EC₅₀ ≤ 3 pret 60 % no 6 171 pret NNRTI rezistentiem klīniskiem izolātiem.

Rezistence

Etravirīna efektivitāte saistībā ar NNRTI rezistenci pētījuma sākumā analizēta, galvenokārt, lietojot etravirīnu kombinācijā ar darunavīru/ritonavīru (DUET-1 un DUET-2). Pastiprinātiem proteāzes inhibitoriem, piemēram, darunavīram/ritonavīram, ir lielāka barjera pret rezistenci nekā citām antiretrovīrusu līdzekļu grupām. Etravirīna samazinātās efektivitātes robežvērtības (> 2 ar etravirīnu saistītas mutācijas pētījuma sākumā, skat. klīnisko rezultātu apakšpunktu) tiek piemērotas, etravirīnu

lietojot kombinācijā ar pastiprinātu proteāzes inhibitoru. Šī robežvērtība var būt mazāka, veicot kombinētu terapiju ar antiretrovīrusu līdzekļiem, neietverot pastiprinātu proteāzes inhibitoru.

III fāzes pētījumos DUET-1 un DUET-2 mutācijas, kas visbiežāk radās pacientiem ar viroloģisku neveiksmi attiecībā uz etravirīnu ietverošu shēmu, bija V108I, V179F, V179I, Y181C un Y181I, un tās parasti radās vairāku citu ar rezistenci pret NNRTI saistītu mutāciju fonā. Visos pārējos pētījumos, kas veikti ar etravirīnu pacientiem, kuri inficēti ar HIV-1, visbiežāk radās šādas mutācijas: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C un H221Y.

Krustotā rezistence

Pēc etravirīnu ietverošas shēmas viroloģiskas neveiksmes nav ieteicams ārstēt pacientus ar efavirenzu un/vai nevirapīnu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Iepriekš ārstēti pieaugušie pacienti

Pivotāli pētījumi

Etravirīna iedarbīguma pierādījumu pamatā ir 48. nedēļas dati no 2 III fāzes pētījumiem DUET-1 un DUET-2. Šo pētījumu plānojums bija identisks, un abos pētījumos tika konstatēts vienāds etravirīna iedarbīgums. Tālāk minētie rezultāti ir apkopoti dati no abiem pētījumiem.

Pētījumu raksturojums

- Dizains: nejaušināti (1:1), dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi.
- Ārstēšana: etravirīns pret placebo papildus pamata shēmai (PS), kas ietvēra darunavīru/ritonavīru (DRV/r), pētnieka izvēlētos N(t)RTI un pēc izvēles — enfuvirtīdu (ENF).
- Galvenie iekļaušanas kritēriji:
 - HIV-1 vīrusa slodze plazmā > 5 000 HIV-1 RNS kopijas/ml atlases laikā;
 - 1 vai vairākas ar rezistenci pret NNRTI saistītas mutācijas atlases laikā vai iepriekš veiktās genotipa analīzēs (t.i., arhivētā rezistence);
 - 3 vai vairāk primāras PI mutācijas atlases laikā;
 - stabila antiretrovīrusu shēma vismaz 8 nedēļu garumā.
- Stratifikācija: nejaušināšana tika stratificēta pēc paredzētās ENF lietošanas PS, iepriekšējās darunavīra lietošanas un vīrusu slodzes atlases laikā.
- Viroloģiskā reakcija tika definēta kā nekonstatējamās vīrusu slodzes noteikšana (< 50 HIV-1 RNS kopiju/ml).

Efektivitātes rezultātu kopsavilkums

4. tabula: Apkopoti 48. nedēļas dati no DUET-1 un DUET-2 pētījuma

	Etravirīns + PS N=599	Placebo + PS N=604	Ārstēšanas atšķirība (95 % TI)
<i>Sākotnējie rādītāji</i>			
HIV-1 RNS daudzuma plazmā mediāna	4,8 log ₁₀ kopijas/ml	4,8 log ₁₀ kopijas/ml	
CD4 šūnu skaita mediāna	99 x 10 ⁶ šūnas/l	109 x 10 ⁶ šūnas/l	
<i>Rezultāti</i>			
Apstiprināta nekonstatējama vīrusu slodze (< 50 HIV-1 RNS kopijas/ml) ^a n (%)			
Kopā	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
Nav <i>de novo</i> ENF	254 (57,0 %)	147 (33,0 %)	23,9 % (17,6 %; 30,3 %) ^f
< 400 HIV-1 RNS kopijas/ml ^a n (%)	428 (71,5 %)	286 (47,4 %)	24,1 % (18,7 %; 29,5 %) ^d
HIV-1 RNS log ₁₀ vidējais izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (log ₁₀ kopijas/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c
CD4 šūnu skaita vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (x 10 ⁶ /l) ^b	+98,2	+72,9	+24,4 (10,4; 38,5) ^c
Jebkāda slimība, ko definē kā AIDS, un/vai nāves gadījumi n (%)	35 (5,8 %)	59 (9,8 %)	-3,9 % (-6,9 %; -0,9 %) ^e

^a Vērtību aprēķināšana saskaņā ar TLOVR algoritmu (TLOVR = laiks līdz viroloģiskās reakcijas zudumam).

^b Pacienti, kas nav pabeiguši pētījumu, uzskatāmi par neveiksmes gadījumu (NC = F).

^c Ārstēšanas atšķirību pamatā ir mazāko kvadrātu vidējās vērtības no ANCOVA modeļa, ietverot stratifikācijas faktorus. P vērtība < 0,0001 vidējam HIV-1 RNS samazinājumam; P vērtība = 0,0006 CD4 šūnu skaita vidējām izmaiņām.

^d Ticamības intervāls attiecībā uz novēroto reakcijas biežuma atšķirību; P vērtība < 0,0001 no loģistiskās regresijas modeļa, ietverot stratifikācijas faktorus.

^e Ticamības intervāls novērotajām reakcijas atšķirībām; P vērtība = 0,0408.

^f Ticamības intervāls attiecībā uz novēroto reakcijas biežuma atšķirību; P vērtība no CMH stratifikācijas faktoru pārbaudes = 0,0199 *de novo* un < 0,0001 *ne-de novo* gadījumā.

Tā kā starp ārstēšanu un ENF novēroja būtisku mijiedarbību, primārā analīze tika veikta 2 ENF kategorijās (pacienti, kuri atkārtoti lieto vai nelieto ENF pret pacientiem, kuri lieto ENF *de novo*). Pētījumu DUET-1 un DUET-2 apvienoto rezultātu analīze 48. nedēļā pierādīja, ka etravirīna grupā tie ir labāki par rezultātiem placebo grupā neatkarīgi no tā, vai ENF tika lietots *de novo* (p = 0,0199) vai nē (p < 0,0001). Šīs analīzes rezultāti (48. nedēļā iegūtie dati) atbilstoši ENF lietošanai parādīti 4. tabulā.

Salīdzinot ar placebo grupu, etravirīna grupā klīnisko rezultātu (kā AIDS definējošu slimību un/vai nāvi) sasniedza ievērojami mazāk pacientu (p = 0,0408).

5. tabulā attēlota viroloģiskās reakcijas (ko definē kā vīrusu slodzi < 50 HIV-1 RNS kopijām/ml) apakšgrupas analīze 48. nedēļā pēc sākotnējās vīrusu slodzes un sākotnējā CD4 šūnu skaita (apkopoti dati no DUET pētījumiem).

5. tabula: Apkopoti dati no DUET-1 un DUET-2 pētījuma

Apakšgrupas	Individu ar HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml 48. nedēļā proporcija	
	Etravirīns + PS N=599	Placebo + PS N=604
Sākotnējais HIV-1 RNS daudzums		
< 30 000 kopijas/ml	75,8 %	55,7 %
≥ 30 000 un < 100 000 kopijas/ml	61,2 %	38,5 %
≥ 100 000 kopijas/ml	49,1 %	28,1 %

Sākotnējais CD4 šūnu skaits (x 10 ⁶ /l)		
< 50	45,1 %	21,5 %
≥ 50 un < 200	65,4 %	47,6 %
≥ 200 un < 350	73,9 %	52,0 %
≥ 350	72,4 %	50,8 %

Piezīme. Vērtību aprēķināšana saskaņā ar TLOVR algoritmu (TLOVR = laiks līdz viroloģiskās reakcijas zudumam).

Sākotnējais genotips vai fenotips un viroloģiskā rezultāta analīze

DUET-1 un DUET-2 3 vai vairāku tālāk minēto mutāciju: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A un G190S, (ar rezistenci pret etravirīnu saistītas mutācijas) sākotnēja esamība tika saistīta ar pavājinātu viroloģisko reakciju pret etravirīnu (skatīt 6. tabulu). Šīs individuālās mutācijas radās citu ar rezistenci pret NNRTI saistītu mutāciju klātbūtnē. V179F nekad nenovēroja bez Y181C.

Secinājumi par noteiktu mutāciju vai mutāciju shēmu nozīmīgumu var mainīties, kļūstot pieejamai papildu informācijai, un ieteicams vienmēr ņemt vērā aktuālās sistēmas rezistences pārbažu rezultātu interpretēšanai.

6. tabula: Pacientu proporcija ar < 50 HIV-1 RNS kopijām/ml 48. nedēļā pēc mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret etravirīnu, populācijā, kurā nav veikta izslēgšana pēc neveiksmes, kas nav saistīta ar vīrusiem; apkopoti dati no DUET-1 un DUET-2 pētījumiem

Sākotnējais ar rezistenci pret etravirīnu saistīto mutāciju skaits*	Etravirīna grupas N=549	
	Atkārtoti lietojuši/nav lietojuši ENF	de novo ENF
Visas kategorijas	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)
Visas kategorijas	Placebo grupas N=569	
	37,1 % (147/396)	64,1 % (93/145)

* Ar rezistenci pret etravirīnu saistītās mutācijas = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S

Piezīme. Visi pacienti DUET pētījumos saņēma pamatshēmu, ko veidoja darunavīrs/rtv, pētnieka izvēlēti NRTI un — pēc izvēles — enfuvirtīds.

Tikai K103N esamība, kas bija visbiežāk sastopamā NNRTI mutācija DUET-1 un DUET-2 pētījuma sākumā, netika identificēta kā mutācija, kas saistīta ar rezistenci pret etravirīnu. Turklāt tikai šīs mutācijas esamība neietekmēja atbildes reakciju šajā etravirīna grupā. Nepieciešami papildu dati, lai varētu izdarīt secinājumus par K103N ietekmi saistībā ar citām NNRTI mutācijām.

Dati no DUET pētījumiem liecina, ka viroloģisko rezultātu prognozējošais faktors ir EC₅₀ sākotnējās vairākkārtējās izmaiņas (FC) pret etravirīnu, un vīrs FC 3 un FC 13 novērotā reakcija pakāpeniski samazinājās.

Šo sākotnējo etravirīna FC apakšgrupu pamatā ir noteikta pacientu populācija DUET-1 un DUET-2, un tā nereprezentē noteiktas klīniskā jutīguma robežvērtības attiecībā uz etravirīnu.

Pētniecisks individuāls salīdzinājums ar proteāzes inhibitoru pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši proteāzes inhibitoru (pētījums TMC125-C227)

TMC125-C227 bija pētniecisks, nejaušināts, aktīvi kontrolēts atklāts pētījums, kurā tika noskaidrota etravirīna efektivitāte un drošums ārstēšanas shēmā, kas nav apstiprināta šai indikācijai. Pētījumā TMC125-C227 etravirīnu (N=59) lietoja kopā ar 2 pētnieku izvēlētiem NRTI (t.i., bez ar ritonavīru

pastiprināta PI) un salīdzināja ar pētnieku izvēlētu PI kombināciju ar 2 NRTI (N=57). Pētījuma populācija ietvēra pacientus, kuri iepriekš nebija lietojuši PI, un pacientus, kuri iepriekš bija lietojuši NNRTI un kuriem bija pierādījumi par rezistenci pret NNRTI.

12. nedēļā viroloģiskā reakcija bija augstāka nekā kontroles PI grupā ($-2,2 \log_{10}$ kopijas/ml, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem; n=53), salīdzinot ar etravirīna grupu ($-1,4 \log_{10}$ kopijas/ml, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem; n=40). Šīs atšķirības starp ārstēšanas grupām bija statistiski nozīmīgas.

Pamatojoties uz šī pētījuma rezultātiem, etravirīnu neiesaka lietot kombinācijā ar N(t)RTI tikai tādiem pacientiem, kuriem bijusi viroloģiska neveiksme, lietojot ārstēšanas shēmu, kas ietvēra NNRTI un N(t)RTI.

Pediātriskā populācija

Terapiju jau saņēmuši pediātriskie pacienti (vecumā no 6 līdz 18 gadiem)

PIANO bija vienas grupas, II fāzes klīniskais pētījums, kurā vērtēta etravirīna farmakokinētika, drošums, panesamība un efektivitāte 101 antiretrovīrusu līdzekļus jau lietojušam, ar HIV-1 inficētam pediātriskam pacientam vecumā no 6 līdz 18 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 16 kg. Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar stabilu, taču viroloģiski neefektīvu antiretrovīrusu terapiju, kuriem pierādītā HIV-1 vīrusa RNS slodze plazmā bija ≥ 500 kopijas/ml. Dalībai pētījumā bija nepieciešama vīrusa jutība pret etravirīnu atslēgas posma laikā.

HIV-1 RNS koncentrācijas plazmā mediāna pētījuma sākumā bija $3,9 \log_{10}$ kopijas/ml, bet vidējais CD4 šūnu skaits pētījuma sākumā bija 385×10^6 šūnas/l.

7. tabula. Virusoloģiska reakcija (ITT - TLOVR), $\log_{10}$ vīrusu slodzes izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (NC = F), un CD4 proporcijas un šūnu skaita izmaiņas no sākotnējā lieluma (NC = F) TMC125-C213 24. nedēļā un DUET pētījumu apkopotos datus

Pētījums Vecums skrīninga brīdī Ārstēšanas grupa	TMC125-C213 6 līdz < 12 gadi ETR N=41	TMC125-C213 12 līdz < 18 gadi ETR N=60	TMC125-C213 6 līdz < 18 gadi ETR N=101	Apvienoti DUET pētījumu dati ≥ 18 gadi ETR N=599
Virusoloģiski rādītāji				
Vīrusu slodze < 50 kopijas/ml 24. nedēļā, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Vīrusu slodze < 400 kopijas/ml 24. nedēļā, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
$\geq 1 \log_{10}$ samazināšanās no sākotnējā 24. nedēļā, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
$\log_{10}$ vīrusu slodzes izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo lielumu (kopijas/ml) 24. nedēļā, vidēji (standartklūda) un vidējais (intervāls)	-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)
Imunoloģiskie rādītāji				
CD4 šūnu skaita izmaiņas no sākotnējā lieluma ($\times 10^6$ šūnas/l), vidēji (standartklūda) un vidējais (intervāls)	125 (33,0) 124 (-410; 718)	104 (17,5) 81 (-243; 472)	112 (16,9) 108 (-410; 718)	83,5 (3,64) 77,5 (-331; 517)
CD4 proporcijas izmaiņas no sākotnējā lieluma, vidējais (intervāls)	4 % (-9; 20)	3 % (-4; 14)	4 % (-9; 20)	3 % (-7; 23)

N = pacientu skaits, par kuriem ievākti dati; n = novērojumu skaits.

48. nedēļā 53,5 % visu pediatriko pacientu bija pierādīta nenosakāma vīrusa slodze < 50 HIV-1 RNS kopijas/ml saskaņā ar TLOVR algoritmu. To pediatriko pacientu daudzums procentos, kam vīrusa slodze bija < 400 HIV-1 RNS kopijas/ml, bija 63,4 %. Vidējās HIV-1 RNS koncentrācijas izmaiņas plazmā no pētījuma sākuma līdz 48. nedēļai bija -1,53 log₁₀ kopijas/ml, bet vidējais CD4 šūnu skaita palielinājums no pētījuma sākuma bija 156 x 10⁶ šūnas/ml.

Jau ārstēti pediatriki pacienti (vecumā no 1 līdz 6 gadiem)

TMC125-C234/IMPAACT P1090 bija I/II fāzes pētījums, un tā laikā INTELENCE farmakokinētika, drošums, panesamība un efektivitāte tika vērtēta 20 pretretrovīrusu zāles jau saņēmušiem ar HIV-1 inficētiem 2 līdz < 6 gadus veciem bērniem (1. grupa) un sešiem pretretrovīrusu zāles jau saņēmušiem ar HIV-1 inficētiem 1 līdz < 2 gadus veciem bērniem (2. grupa). 3. grupā (vecums no ≥ 2 mēnešiem līdz < 1 gadam) netika iekļauts nevienš pacients. Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuru ārstēšanai vismaz 8 nedēļas bija nesekmīgi izmantota pretretrovīrusu shēma vai kuru ārstēšana bijusi pārtraukta uz vismaz 4 nedēļām un pretretrovīrusu shēmas izmantošanas laikā anamnēzē bijusi viroloģiska neveiksme, kam apstiprināta HIV-1 RNS koncentrācija plazmā > 1000 kopiju/ml un neapstiprināta fenotipiska rezistence pret etravirīnu atlases laikā.

8. tabulā ir apkopoti pētījumā TMC125-C234/IMPAACT P1090 iegūtie rezultāti par viroloģisko atbildes reakciju.

8. tabula. Viroloģiskā atbildes reakcija (ITT-FDA Snapshot*) pētījuma TMC125-C234/IMPAACT P1090 48. nedēļā

	1. grupa ≥ 2 līdz <6 gadi (N = 20)	2. grupa ≥ 1 līdz <2 gadi (n = 6)
Sākums		
HIV-1 RNS koncentrācija plazmā	4,4 log ₁₀ kopiju/ml	4,4 log ₁₀ kopiju/ml
CD4+ šūnu skaita mediāna	817,5 × 10 ⁶ šūnu/l	1491,5 × 10 ⁶ šūnu/l
CD4+ šūnu procentuālā īpatsvara mediāna sākumā	(27,6 %)	(26,9 %)
48. nedēļa		
Viroloģiskā atbildes reakcija (vīrusu slodze plazmā < 400 HIV-1 RNS kopiju/ml)	16/20 (80,0 %)	1/6 (16,7 %)
48. nedēļā plazmā novērotās sākotnējās HIV-1 RNS koncentrācijas pārmaiņas mediāna	-2,31 log ₁₀ kopiju/ml	-0,665 log ₁₀ kopiju/ml
Sākotnējā CD4+ šūnu skaita pārmaiņu mediāna	298,5×10 ⁶ šūnu/l (5,15 %)	0×10 ⁶ šūnu/l (-2,2 %)

N – pacientu skaits terapijas grupā.

* Ārstētie pacienti - *intent-to-treat (ITT) FDA Snapshot* algoritms

Apakšgrupu analīzes rezultāti norādīja, ka 2 līdz < 6 gadus veciem pacientiem, kuri norija veselas etravirīna tabletes, viroloģiskā atbildes reakcija (< 400 HIV RNS kopiju/ml) bija 100 % (6/6), 100 % (4/4), kuri norija gan šķidrumā iemaisītu etravirīnu, gan veselas etravirīna tabletes, un 60 % (6/10), kuri norija gan šķidrumā iemaisītu etravirīnu. No četriem pacientiem, kuriem netika novērota viroloģiskā atbildes reakcija un kuri saņēma šķidrumā iemaisītu etravirīnu, trijiem tika novērota viroloģiska neveiksme un bija līdzestības problēmas, un viena pacienta ārstēšana drošības dēļ tika pārtraukta pirms 48. nedēļas.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt INTELENCE pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatrikās populācijās pacientiem ar cilvēka imūndeficīta vīrusa infekciju saskaņā ar pediatrikās izpētes plāna (PIP) lēmumu pieteiktajai indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Klīniskajā pētījumā ar 15 grūtniecēm, kurā tika izvērtēta etravirīna (200 mg divas reizes dienā) lietošana kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā un pēcdzemdību periodā, pierādīja, ka kopējā etravirīna iedarbība kopumā bija lielāka grūtniecības laikā,

salīdzinot ar pēcdzemdību periodu, un mazāka par nesaistītā etravirīna iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šajā pētījumā netika konstatētas jaunas klīniski nozīmīgas drošuma atrades mātēm vai jaundzimušajiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Etravirīna farmakokinētiskās īpašības ir novērtētas veseliem pieaugušajiem un iepriekš ārstētiem pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar HIV-1 infekciju. Pacienti ar HIV-1 infekciju etravirīna iedarbība bija nedaudz vājāka (35–50 %), nekā veseliem indivīdiem.

9. tabula. Etravirīna aplēstā populācijas farmakokinētika ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem, lietojot to pa 200 mg divas reizes dienā (apvienoti III fāzes klīnisko pētījumu dati 48. nedēļā)*

Raksturlielums	Etravirīns pa 200 mg divas reizes dienā N = 575
AUC _{12h} (ng•h/ml)	
Ģeometriskais vidējais ± standartnovirze	4 522 ± 4 710
Mediāna (intervāls)	4 380 (458 – 59 084)
C _{0h} (ng/ml)	
Ģeometriskais vidējais ± standartnovirze	297 ± 391
Mediāna (intervāls)	298 (2 – 4 852)

* Visi III fāzes klīniskos pētījumos iesaistītie ar HIV-1 inficētie pacienti pamatterapijā saņēma arī darunavīru/ritonavīru pa 600/100 mg divas reizes dienā. Tādēļ tabulā norādītie farmakokinētiskie raksturlielumi raksturo etravirīna farmakokinētisko raksturlielumu mazinājumu, jo etravirīns lietots kopā ar darunavīru/ritonavīru.

Piezīme: proteīnu piesaistīšanās mediāna, kas standartizēta pēc EC50 MT4 šūnām, kas inficētas ar HIV-1/IIIB, *in vitro* = 4 g/ml.

Uzsūkšanās

Intravenozi ievadāma etravirīna zāļu forma nav pieejama, tādēļ etravirīna absolūtā biopieejamība nav zināma. Pēc iekšķīgas lietošanas kopā ar ēdienu etravirīna maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 4 stundu laikā.

Veseliem indivīdiem etravirīna uzsūkšanos neietekmē vienlaicīgi iekšķīgi lietots ranitidīns vai omeprazols (zāles, kam piemīt zināma spēja paaugstināt kuņģa pH).

Uztura ietekme uz uzsūkšanos

Lietojot etravirīnu tukšā dūšā, etravirīna sistēmiskā iedarbība (AUC) bija aptuveni par 50 % mazāka, salīdzinot ar lietošanu pēc ēdienreizes. Tādēļ INTELENCE jālieto pēc ēdienreizes.

Izkliede

In vitro etravirīns aptuveni 99,9 % apmērā saistās ar plazmas olbaltumvielām, galvenokārt albumīnu (99,6 %) un α1-skābo glikoproteīnu (97,66–99,02 %) *in vitro*. Etravirīna izkļiede citās vidēs, izņemot plazmu (piemēram, cerebrospinalajā šķidrumā, dzimumorgānu sekrētos) cilvēkiem nav novērtēta.

Biotransformācija

In vitro eksperimenti ar cilvēka aknu mikrosomām (CAM) liecina, ka etravirīns pamatā tiek pakļauts oksidatīvam metabolismam, ko nodrošina aknu citohroma CYP450 (CYP3A) sistēma un — mazākā mērā CYP2C vielas, kam seko glikuronidācija.

Eliminācija

Pēc radioaktīvi marķētas ¹⁴C-etravirīna devas lietošanas izkārņījumos un urīnā var konstatēt attiecīgi 93,7 % un 1,2 % no lietotās ¹⁴C-etravirīna devas. 81,2–86,4 % no lietotās etravirīna devas nemainītā veidā konstatējami izkārņījumos. Domājams, ka nemainītais etravirīns izkārņījumos ir zāles, kas nav uzsūkušās. Urīnā etravirīns nemainītā veidā nav konstatēts. Etravirīna eliminācijas pusperiods bija aptuveni 30–40 stundas.

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija (vecumā no 1 līdz 18 gadiem)

Etravirīna farmakokinētika 122 terapiju jau saņēmušam, ar HIV-1 inficētam pediātriskam pacientam vecumā no 1 līdz 18 gadiem liecināja, ka devas noteikšana atkarībā no ķermeņa masas ļāva panākt etravirīna kopējo iedarbību, kas bija pielīdzināma tā iedarbībai pieaugušajiem, kas etravirīnu lietoja pa 200 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Etravirīna AUC_{12h} un C_{0h} populācijas farmakokinētikas aplēses apkopotas tabulā zemāk.

10. tabula. Etravirīna farmakokinētikas rādītāji jau ārstētiem pediātriskiem 1 līdz < 18 gadus veciem pacientiem ar HIV-1 infekciju (pētījuma TMC125-C234/IMPAACT P1090 48. nedēļā iegūtie intensīvas FK analīzes rezultāti un pētījuma PIANO 48 nedēļā iegūtie populācijas FK analīzes rezultāti)

Vecuma diapazons (gadi)	≥ 1 līdz < 2 gadi (2. grupa)	≥ 2 līdz < 6 gadi (1. grupa)	6 līdz 18 gadi
Raksturlielums	Etravirīns N = 6	Etravirīns N = 15	Etravirīns N = 101
AUC _{12h} (ng•h/ml)			
Ģeometriskais vidējais ± standartnovirze	3 328 ± 3 138	3 824 ± 3 613	3 729 ± 4 305
Mediāna (intervāls)	3 390 (1 148 – 9 989)	3 709 (1 221 – 12 999)	4 560 (62 – 28 865)
C _{0h} (ng/ml)			
Ģeometriskais vidējais ± standartnovirze	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
Mediāna (intervāls)	147 (0 ^a - 503)	180 (54 - 908)	287 (2 - 2 276)

^a Vienam pacientam no 2. grupas intensīvas FK vērtēšanas vizītes laikā organismā pirms etravirīna devas saņemšanas tā koncentrācija bija zemāka par noteikšanas robežvērtību.

Gados vecāki pacienti

Šajā grupā farmakokinētikas analīzes ar HIV inficētiem pacientiem liecināja, ka etravirīna farmakokinētika novērtētajā vecuma grupā (18 – 77 gadi) būtiski neatšķiras; šajā analīzē tika iekļauti 6 indivīdi, kuri bija 65 gadus veci vai vecāki (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

Būtiskas farmakokinētikas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm netika novērotas. Pētījumos tika iekļauts ierobežots skaits sieviešu.

Rase

Šajā grupā etravirīna farmakokinētikas analīzes ar HIV inficētiem pacientiem liecināja, ka etravirīna iedarbība eiropēdās, latīņamerikāņu un negroīdās izcelsmes cilvēkiem būtiski neatšķiras. Farmakokinētika citu rasu pārstāvjiem nav pietiekami novērtēta.

Aknu darbības traucējumi

Etravirīna primāro metabolismu un elimināciju veic aknas. Pētījumā, kurā tika salīdzināti 8 pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* A klase) ar 8 pielāgotiem kontroles indivīdiem un 8 pacienti ar mēreniem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* B klase) ar 8 pielāgotiem kontroles indivīdiem, vairāku etravirīna devu farmakokinētika pacientiem ar viegliem līdz mēreniem aknu darbības traucējumiem nemainījās. Tomēr nesaistītu zāļu koncentrācija nav novērtēta. Ir iespējama nesaistīto zāļu pastiprināta iedarbība. Devas pielāgošana netiek ieteikta, taču pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība. Nav veikti pētījumi par INTELENCE lietošanu pacientiem ar izteiktiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* C klase) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu), tādēļ šo zāļu lietošanu neiesaka.

Vienlaicīga B un/vai C hepatīta infekcija

DUET-1 un DUET-2 pētījumu populācijas farmakokinētikas analīze liecināja par samazinātu etravirīna klīrensu (kā rezultātā iespējama pastiprināta iedarbība un mainīts drošuma profils)

pacienti ar HIV-1 infekciju un vienlaicīgu B un/vai C vīrusu hepatīta infekciju. Ņemot vērā ierobežotos datus, kas pieejami par pacientiem ar vienlaicīgu B un/vai C hepatīta infekciju, īpaša uzmanība nepieciešama gadījumos, kad INTELENCE lieto šādiem pacientiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Etravirīna farmakokinētika pacientiem ar nieru mazspēju nav pētīta. Apjomīga pētījuma, kurā izmantoja radioaktīvu ¹⁴C-etravirīnu, rezultāti liecināja, ka ar urīnu izdalās < 1,2 % no lietotās etravirīna devas. Nemainītā veidā zāles urīnā netika konstatētas, tādēļ paredzamā nieru mazspējas ietekme uz etravirīna elimināciju ir minimāla. Tā kā etravirīnam piemīt izteikta saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām, maz ticams, ka to varētu ievērojamā daudzumā izdalīt no organisma hemodialīzes vai peritoneālās dialīzes ceļā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Pētījumā TMC114HIV3015, kurā piedalījās 15 grūtnieces, tika izvērtēta etravirīna 200 mg divas reizes dienā lietošana kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā un pēcdzemdību periodā. Pēc etravirīna 200 mg divas reizes dienā devas lietošanas kā daļas no antiretrovirālās terapijas, kopējā etravirīna iedarbība kopumā bija lielāka grūtniecības laikā, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu (skatīt 11. tabulu). Atšķirības bija mazāk izteiktas nesaistīta etravirīna iedarbībai. Sievietēm, kuras saņēma etravirīnu 200 mg divas reizes dienā, augstākas C_{max} , AUC_{12h} un C_{min} vidējās vērtības tika novērotas grūtniecības laikā, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu. Otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī šo parametru vidējās vērtības bija līdzīgas.

11. tabula: Kopējie etravirīna farmakokinētiskie rezultāti pēc etravirīna 200 mg divas reizes dienā devas lietošanas kā antiretrovirālās terapijas sastāvdaļu grūtniecības otrā trimestra, trešā trimestra laikā un pēcdzemdību periodā.

Etravirīna farmakokinētika Vidēji ± SN, (mediāna)	Etravirīns 200 mg divas reizes dienā pēcdzemdību periodā N = 10	Etravirīns 200 mg divas reizes dienā otrajā trimestrī N = 13	Etravirīns 200 mg divas reizes dienā trešajā trimestrī N = 10 ^a
C_{min} , ng/ml	269 ± 182 (284)	383 ± 210 (346)	349 ± 103 (371)
C_{max} , ng/ml	569 ± 261 (528) 5 004 ± 2 521 (5 246)	774 ± 300 (828) 6 617 ± 2 766 (6 836)	785 ± 238 (694) 6 846 ± 1 482 (6 028)
AUC_{12h} , h*ng/ml			

^a n = 9 ar AUC_{12h}

Katrs subjekts sev kalpoja arī kā kontroles grupa, un ar salīdzinājumu vienai personai laika gaitā, kopējā etravirīna C_{min} , C_{max} un AUC_{12h} vērtības bija attiecīgi 1,2, 1,4 un 1,4 reizes augstākas grūtniecības otrā trimestra laikā, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu, un attiecīgi 1,1, 1,4 un 1,2 reizes augstākas grūtniecības trešā trimestra laikā, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumi par etravirīna toksikoloģiju dzīvniekiem ir veikti ar pelēm, žurkām, trušiem un suņiem. Tika noskaidrots, ka pelēm svarīgākie mērķa orgāni bija aknas un koagulācijas sistēma. Hemorāģisku kardiomiopātiju novēroja vienīgi peļu tēviņiem, un uzskatīja, ka tā rodas sekundāri smagai koagulopātijai, kuras mediators ir K vitamīns. Tika noskaidrots, ka žurkām svarīgākie mērķa orgāni bija aknas, vairogdziedzeris un koagulācijas sistēma. Iedarbība pelēm bija līdzvērtīga iedarbībai cilvēkiem, savukārt žurkām ieteiktās devas klīniskā iedarbība bija mazāka. Suņiem tika novērotas izmaiņas aknās un zultspūslī, ja zāļu iedarbība bija aptuveni astoņkārt stiprāka nekā iedarbība cilvēkiem, lietojot ieteikto devu (200 mg divas reizes dienā).

Pētījumā ar žurkām nenovēroja ietekmi uz pārošanos vai auglību pie iedarbības, kas ir līdzīga cilvēkiem, lietojot klīniski ieteikto devu. Etravirīna iedarbība, kas bija līdzīga cilvēkiem novērotajai iedarbībai, lietojot ieteikto klīnisko devu, nebija saistīta ar teratogenitāti žurkām un trušiem. Etravirīns neietekmēja dzīvnieku mazuļu attīstību laktācijas fāzē vai pēc atšķiršanas, ja mātei zāļu iedarbība bija līdzīga kā cilvēkiem novērotā iedarbība, lietojot ieteikto klīnisko devu.

Žurkām un peļu tēviņiem etravirīns nebija kancerogēns. Peļu mātītēm biežāk novēroja aknu šūnu adenomas un karcinomas. Peļu mātīšu aknu šūnās novērotās parādības parasti tika uzskatītas par specifiskām graužēju sugai, saistītām ar aknu enzīmu indukciju un ar ierobežotu nozīmi attiecībā uz cilvēku. Lietojot vislielākās pārbaudītās devas, etravirīna sistēmiskā iedarbība (pamatojoties uz AUC vērtībām) atbilda 0,6 reizēm (pelēm) un no 0,2 līdz 0,7 reizēm (žurkām) no tās, kas novērota, ieteiktās terapeitiskās devas (pa 200 mg divas reizes dienā) lietojot cilvēkam.

In vitro un *in vivo* pētījumos ar etravirīnu netika konstatēts mutagenitātes potenciāls.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

INTELENCE 25 mg tabletes

Hipromeloze
Mikrokristāliskā celuloze
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts
Laktozes monohidrāts

INTELENCE 100 mg tabletes

Hipromeloze
Mikrokristāliskā celuloze
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts
Laktozes monohidrāts

INTELENCE 200 mg tabletes

Hipromeloze
Silicizēta mikrokristāliskā celuloze
Mikrokristāliskā celuloze
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

INTELENCE 25 mg tabletes

2 gadi.
8 nedēļas pēc pudeles pirmās atvēršanas.

INTELENCE 100 mg tabletes

2 gadi.

INTELENCE 200 mg tabletes

2 gadi.

6 nedēļas pēc pudeles pirmās atvēršanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā pudelē, un pudeli uzglabāt cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma. Neizņemt maisiņus ar desikantu.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

INTELENCE 25 mg tabletes

Pudele ir augsta blīvuma polietilēna (ABPE) plastmasas pudele, kurā ir 120 tabletes un 2 desikanta maisiņi un kam ir bērniem neatverams polipropilēna (PP) vāciņš.

Katrā kartona kastītē ir viena pudele.

INTELENCE 100 mg tabletes

Pudele ir augsta blīvuma polietilēna (ABPE) plastmasas pudele, kurā ir 120 tabletes un 3 desikanta maisiņi un kam ir bērniem neatverams polipropilēna (PP) vāciņš.

Katrā kartona kastītē ir viena pudele.

INTELENCE 200 mg tabletes

Pudele ir augsta blīvuma polietilēna (ABPE) plastmasas pudele, kurā ir 60 tabletes un 3 desikanta maisiņi un kam ir bērniem neatverams polipropilēna (PP) vāciņš.

Katrā kartona kastītē ir viena pudele.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pacienti, kas nespēj norīt tableti(es) veselu, var tableti(es) iemaisīt glāzē ūdens.

Pacientam jānorāda rīkoties šādi:

- ievietojiet tableti(es) 5 ml (1 tējkarotē) ūdens vai vismaz tādā šķidruma daudzumā, kas pietiekams, lai zāles pārklātu,
- labi samaisiet, līdz ūdens izskatās pēc piena,
- ja ir vēlēšanās, var pievienot vairāk ūdens vai arī apelsīnu sulu vai pienu (pacienti nedrīkst ievietot tabletes apelsīnu sulā vai pienā, pirms tam nepievienojot ūdeni),
- nekavējoties šo maisījumu izdzeriet,
- vairākas reizes glāzi izskalojiet ar ūdeni, apelsīnu sulu vai pienu un katru reizi norijiet visu skalošanai izmantoto šķidrumu, lai pārliecinātos, ka tiek norīta visa deva.

Šķidrumā iemaisītās INTELENCE tabletes jālieto pirms citām šķidrām pretretrovīrusu zālēm, ja tās jālieto vienlaicīgi.

Pacients un viņa aprūpētājs jāinstruē, ka tad, ja nav bijis iespējams norīt visu šķidrumā iemaisīto devu, ir jāsazinās ar ārstu, kurš zāles izrakstījis (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nedrīkst lietot siltus (> 40°C) un gāzētus dzērienus.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008. gada 28. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 23. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

INTELENCE 25 mg tabletes
etravirinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 25 mg etravirīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Nelietot pēc tam, kad ir pagājušas 8 nedēļas pēc pudeles pirmās atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē, un pudeli uzglabāt cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma. Neizņemt maisiņus ar desikantu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/468/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

intenance 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES ETIĶETE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

INTELENCE 25 mg tabletes
etravirinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 25 mg etravirīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē, un pudeli uzglabāt cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/468/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INTELENCE 100 mg tabletes
etravirinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 100 mg etravirīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē, un pudeli uzglabāt cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma. Neizņemt maisiņus ar desikantu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/468/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

intenance 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES ETIĶETE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

INTELENCE 100 mg tabletes
etravirinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 100 mg etravirīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē, un pudeli uzglabāt cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/468/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

INTELENCE 200 mg tabletes
etravirinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg etravirīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Nelietot pēc tam, kad ir pagājušas 6 nedēļas pēc pudeles pirmās atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē, un pudeli uzglabāt cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma. Neizņemt maisiņus ar desikantu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/468/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

intelence 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES ETIĶETE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

INTELENCE 200 mg tabletes
etravirinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg etravirīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē, un pudeli uzglabāt cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/468/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

INTELENCE 25 mg tabletes etravirinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāji ar ārstu vai farmaceitu.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir INTELENCE un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms INTELENCE lietošanas
3. Kā lietot INTELENCE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt INTELENCE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir INTELENCE un kādam nolūkam tās lieto

INTELENCE satur aktīvo vielu etravirīnu. INTELENCE pieder pie HIV ārstēšanai paredzēto zāļu grupas, ko sauc par nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI).

INTELENCE ir zāles, ko izmanto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanā. INTELENCE darbojas, samazinot HIV daudzumu Jūsu organismā. Tas uzlabos Jūsu imūnsistēmu un mazina ar HIV infekciju saistītu slimību rašanās risku.

INTELENCE lieto kombinācijā ar citiem pret-HIV līdzekļiem, lai ārstētu pieaugušos un bērnus vecumā no 2 gadiem, kas ir inficēti ar HIV un iepriekš ir lietojuši citus pret-HIV līdzekļus.

Jūsu ārsts ar Jums pārrunās, kura zāļu kombinācija Jums ir vispiemērotākā.

2. Kas Jums jāzina pirms INTELENCE lietošanas

Nelietojiet INTELENCE šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret etravirīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja lietojat elbasvīru/grazoprevīru (zāles C hepatīta ārstēšanai).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms INTELENCE lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

INTELENCE neizārstē HIV infekciju. Tā ir daļa no ārstēšanas, kas samazina vīrusa daudzumu asinīs.

Gados vecāki cilvēki

INTELENCE lietojis tikai ierobežots skaits pacientu pēc 65 gadu vecuma. Ja piederat šai vecuma grupai, lūdzam pārrunāt INTELENCE lietošanu ar Jūsu ārstu.

Ķermeņa masa un paaugstināts lipīdu un glikozes līmenis asinīs

HIV terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa, kā arī paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji saistīts ar veselības atjaunošanos un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeni daržkārt ietekmē zāles pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai konstatētu šīs izmaiņas.

Problēmas saistībā ar kauliem

Dažiem pacientiem, kas saņem kombinētu antiretrovīrusu terapiju, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa kaula nepietiekama apasiņošana). Daži no daudzajiem riska faktoriem šīs slimības attīstībai ir kombinētās antiretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums un sāpes (īpaši gūžas, ceļgala un pleca locītavā) un apgrūtinātas kustības. Ja ievērojat kādu no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet par to savu ārstu.

Pastāstiet ārstam par savu situāciju

Noteikti pārbaudiet tālāk minēto un pastāstiet, ja kaut kas no tā ir attiecināms uz Jums.

- Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas **izsitumi**. Izsitumu gadījumā tie parasti rodas neilgi pēc pret-HIV terapijas ar INTELENCE uzsākšanas un visbiežāk izzūd 1–2 nedēļu laikā, arī tad, ja tiek turpināta zāļu lietošana. Retos gadījumos INTELENCE lietošanas laikā Jums var rasties smagi ādas izsitumi ar pūšļiem vai ādas lobīšanos, īpaši ap muti vai acīm, vai paaugstinātas jutības reakcija (alerģiska reakcija, kas izpaužas ar izsitumiem un drudzi, kā arī sejas, mēles vai rīkles pietūkšanu, apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu), kas, iespējams, var apdraudēt dzīvību. Ja Jums rodas šie simptomi, lūdzu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ārsts ieteiks, kā tikt galā ar simptomiem un vai jāpārtrauc lietot INTELENCE. Ja Jūs esat pārtraucis ārstēšanu paaugstinātas jutības reakcijas dēļ, Jūs nedrīkstat atsākt terapiju ar INTELENCE.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijušas **problēmas ar aknām**, tostarp B un/vai C hepatīts. Jūsu ārsts var novērtēt, cik smaga ir Jūsu aknu slimība, pirms izlemt, vai varat lietot INTELENCE.
- Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja pamanāt jebkādas **infekciju simptomus**. Dažiem pacientiem ar HIV infekciju vēlīnā stadijā un oportūnistisku infekciju anamnēzē neilgi pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas var parādīties ar iepriekšējām infekcijām saistīta iekaisuma pazīmes un simptomi. Uzskata, ka šo simptomu cēlonis ir organisma imūnās reakcijas uzlabošanās, kas ļauj organismam cīnīties ar infekcijām, kas varētu būt bijušas organismā bez acīmredzamiem simptomiem.
- Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles bērniem vecumā līdz 2 gadiem un ar ķermeņa masu, kas mazāka par 10 kg, jo iespējamais ieguvums un riski šādiem pacientiem nav izvērtēti.

Citas zāles un INTELENCE

INTELENCE var mijiedarboties ar citām zālēm. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Vairumā gadījumu INTELENCE var kombinēt ar pret-HIV zālēm, kas pieder pie citas grupas pret-HIV zālēm.

Tomēr dažas kombinācijas nav ieteicamas. Citos gadījumos var būt nepieciešama pastiprināta novērošana un/vai zāļu devas mainīšana. Tādēļ vienmēr pastāstiet ārstam, kādas citas pret-HIV zāles Jūs lietojat. Turklāt ir svarīgi, lai Jūs rūpīgi izlasītu šo zāļu lietošanas instrukcijas. Precīzi ievērojiet ārsta norādījumus par to, kuras zāles var kombinēt.

Nav ieteicams kombinēt INTELENCE ne ar vienām no tālāk minētajām zālēm:

- tipranavīrs/ritonavīrs, efavirenzs, nevirapīns, rilpivirīns, indinavīrs, atazanavīrs/kobicistats, darunavīrs/kobicistats (zāles HIV ārstēšanai);
- karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns (zāles krampju lēkmju novēršanai);

- rifampicīns, jo tas ir kontrindicēts, ja tiek lietoti pastiprināti proteāzes inhibitori, un rifapentīns (zāles dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes ārstēšanai);
- zāles, kuru sastāvā ir asinszāle (*Hypericum perforatum*) (augu valsts līdzeklis, ko lieto depresijas gadījumā);
- daklatasvīrs (zāles C hepatīta ārstēšanai).

Ja Jūs jau lietojat kādu no šiem līdzekļiem, lūdziet padomu ārstam.

Ja lietojat INTELENCE kopā ar kādām no tālāk minētajām zālēm, **var mainīties INTELENCE vai citu zāļu iedarbība**. Iespējams, būs jāmaina dažu zāļu deva, jo, tās kombinējot ar INTELENCE, var tikt ietekmēta zāļu terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības. Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat:

- dolutegravīru, maravīroku, amprenavīru/ritonavīru un fosamprenavīru/ritonavīru (zāles pret HIV);
- amiodaronu, bepridilu, digoksīnu, dizopiramīdu, flekainīdu, lidokaīnu, meksiletīnu, propafenonu un hinidīnu (zāles noteiktu sirdsdarbības traucējumu, piem., sirds ritma traucējumu, ārstēšanai);
- varfarīnu (zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai). Jūsu ārstam būs jāpārbauda Jūsu asinis;
- flukonazolu, itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, vorikonazolu (zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- klaritromicīnu, rifabutīnu (antibiotikas);
- artemeteru/lumefantrīnu (zālēm malārijas ārstēšanai);
- diazepamū (zāles miega traucējumu un/vai trauksmes ārstēšanai);
- deksametazonu (kortikosteroīds, ko izmanto dažādu traucējumu, piemēram, iekaisuma un alerģisku reakciju, ārstēšanā);
- atorvastatīnu, fluvastatīnu, lovastatīnu, rozuvastatīnu, simvastatīnu (zāles, kas pazemina holesterīna līmeni);
- ciklosporīnu, sirolīmu, takrolīmu (imūnsupresanti – zāles, kuras lieto Jūsu imūnsistēmas nomākšanai);
- sildenafilu, vardenafilu, tadalafilu (zāles, ar ko ārstē erektilo disfunkciju un/vai pulmonālu arteriālo hipertensiju);
- klopīdogrelu (zāles trombu veidošanās novēršanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, nekavējoties informējiet par to savu ārstu. Grūtnieces nedrīkst lietot INTELENCE, ja vien to noteikti nav norādījis ārsts.

Tā kā ar krūti barotiem zīdaiņiem var rasties blakusparādības, sievietēm ieteicams nebarot bērnus ar krūti, ja viņas lieto INTELENCE.

Sievietēm ar HIV **nav ieteicams** barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija. Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk** ir **jāapspriež** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja pēc zāļu lietošanas jūtat miegainību vai reiboni.

INTELENCE satur laktozi

INTELENCE tabletes satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura (laktozes) nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

INTELENCE satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot INTELENCE

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Lietošana pieaugušajiem

Cita(s) šo zāļu forma(s) pieaugušajiem var būt piemērotāka(s).

INTELENCE ieteicamā deva ir 200 mg divreiz dienā.

Lietoiet divas 100 miligramu INTELENCE tabletes no rīta, pēc ēdienreizes.

Lietoiet divas 100 miligramu INTELENCE tabletes vakarā, pēc ēdienreizes.

Lietošana bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 10 kg

Ārsts noteikts bērnam nepieciešamo devu atkarībā no bērna ķermeņa masas.

Ārsts Jūs informēs, cik daudz INTELENCE bērnam jālieto.

Norādījumi par INTELENCE lietošanu visiem pacientiem

Ir svarīgi lietot INTELENCE pēc ēdienreizes. Ja lietojat INTELENCE tukšā dūšā, uzsūcas tikai daļa no INTELENCE devas. Ievērojiet ārsta norādījumus par to, kāda veida maltīte Jums jāietur pirms INTELENCE lietošanas.

Norijiet INTELENCE tableti(es) veselā veidā, uzdzerot glāzi ūdens. Nesakošļājiet tableti(es). Tableti var sadalīt divās vienādās devās.

Ja nespējat norīt veselās INTELENCE tabletes, Jūs varat rīkoties šādi:

- ielieciet tableti(es) 5 ml (1 tējkarotē) ūdens vai vismaz pietiekamā šķidruma daudzumā, lai tas pārklātu zāles,
- kārtīgi maisiet apmēram 1 minūti, līdz ūdens izskatās pienains,
- ja vēlaties, varat pievienot vēl līdz 30 ml (2 ēdamkarotēm) ūdens vai arī apelsīnu sulu, vai pienu (nelieciet tabletes tieši apelsīnu sulā vai pienā),
- pēc tam nekavējoties izdzeriet to,
- vairākas reizes izskalojiet glāzi ar ūdeni, apelsīnu sulu vai pienu un katru reizi izdzeriet visu šķidrumu, lai Jūs noteikti iedzertu visu devu.

Ja INTELENCE tableti(es) iemaisāt šķidrumā, tas jāizdzer vispirms – pirms lietojat citas vienlaicīgi lietojamās šķidrās zāles pret HIV.

Ja neesat spējis norīt visu šķidrumā iemaisīto devu, sazinieties ar savu ārstu.

Ja Jūsu bērnam jālieto šķidrumā iemaisītas INTELENCE tabletes, ir ļoti svarīgi, lai viņš/viņa iedzertu visu devu tā, lai organismā nonāktu pareizais daudzums zāļu. Ja netiek iedzerta pilna deva, palielinās risks, ka vīruss kļūs rezistents. Sazinieties ar ārstu, ja Jūsu bērns nespēj norīt visu devu, kas iemaisīta šķidrumā, jo ārsts var apsvērt citu zāļu izmantošanu, lai ārstētu Jūsu bērnu.

Lietojoš INTELENCE tableti(es), nelietoiet siltu (40°C un vairāk) vai gāzētus dzērienus.

Bērniem neatveramā vāciņa noņemšana



Plastmasas pudelei ir bērniem neatverams vāciņš, un tas jāatver šādi:

- piespiediet skrūvējamo plastmasas vāciņu uz leju, vienlaicīgi griežot to pretēji pulksteņrādītāja kustības virzienam;
- noņemiet atskrūvēto vāciņu.

Ja esat lietojis INTELENCE vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu. Biežākās INTELENCE nevēlamās blakusparādības ir izsitumi, caureja, slikta dūša un galvassāpes (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

Ja esat aizmirsis lietot INTELENCE

Ja pamanāt to **6 stundu laikā kopš brīža, kad parasti lietojat INTELENCE**, Jums jālieto tablete(s), cik drīz iespējams. Vienmēr lietojiet tableti(es) pēc ēšanas. Nākamo devu lietojiet ierastajā laikā. Ja pamanāt to **pēc 6 stundām**, izlaidiet devu un lietojiet nākamās devas, kā ierasts. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja izvēmāties mazāk kā 4 stundas pēc INTELENCE lietošanas, lietojiet vēl vienu devu pēc ēšanas. Ja izvēmāties vairāk nekā 4 stundas pēc INTELENCE lietošanas, tad lietot vēl vienu devu līdz parastajam devas lietošanas laikam nav nepieciešams.

Sazinieties ar savu ārstu, ja neesat drošs, kā rīkoties, ja izlaidāt devu vai Jums bija vemšana.

Nepārtrauciet lietot INTELENCE, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

HIV terapija var uzlabot Jūsu pašsajūtu. Arī tad, ja jūtaties labāk, Jūs nedrīkstat pārtraukt lietot INTELENCE vai citas pret-HIV zāles. Tas var palielināt vīrusu rezistences veidošanās risku. Vispirms konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ar INTELENCE saistīto blakusparādību biežums norādīts zemāk.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- izsitumi uz ādas. Izsitumi parasti ir viegli līdz mēreni izteikti. Ļoti retos gadījumos ziņots par ļoti nopietniem izsitumiem, kas, iespējams, var apdraudēt dzīvību. Tādēļ ir svarīgi nekavējoties sazināties ar ārstu, ja Jums rodas izsitumi. Jūsu ārsts ieteiks, kā tikt galā ar simptomiem un vai jāpārtrauc lietot INTELENCE;
- galvassāpes;
- caureja, slikta dūša.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība);
- diabēts, ēstgribas samazināšanās;
- trauksme, miegainība, bezmiegs, miega traucējumi;
- durstoša sajūta vai sāpes plaukstās vai pēdās, nejutīgums, ādas jutīguma zudums, atmiņas zudums, nespēks;
- neskaidra redze;
- nieru mazspēja, augsts asinsspiediens, sirdslēkme, elpas trūkums slodzes laikā;
- vemšana, grēmas, vēdersāpes, vēdera apjoma palielināšanās, kuņģa iekaisums, pārmērīga gāzu veidošanās zarnās, aizcietējums, mutes iekaisums, sausums mutē;
- svīšana nakts laikā, nieze, sausa āda;
- asins šūnu skaita vai bioķīmisko parametru izmaiņas. Tās var būt redzamas asins un/vai urīna analīžu rezultātos. Jūsu ārsts to Jums izskaidros. Piemēri ir: mazs sarkano asins šūnu skaits.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- samazināts balto asins šūnu skaits;
- infekcijas simptomi (piemēram, palielināti limfmezgli un drudzis);
- patoloģiski sapņi, apmulsums, dezorientācija, nervozitāte, murgi;
- miegainība, trīce, ģībonis, krampju lēkmes, uzmanības traucējumi;
- reibonis, lēnums;
- stenokardija, neregulāra sirdsdarbība;
- apgrūtināta elpošana;

- rīstīšanās, aizkuņģa dziedzera iekaisums, vemšana ar asinīm;
- aknu darbības traucējumi, piemēram, hepatīts, aknu palielināšanās;
- pārmērīga svīšana, sejas un/vai rīkles tūska;
- krūšu pietūkums vīriešiem.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- insults;
- smagi ādas izsitumi ar pūšļiem vai ādas lobīšanos, īpaši ap muti vai acīm; bērniem un pusaudžiem tas var notikt biežāk nekā pieaugušajiem.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- smagas paaugstinātas jutības reakcijas, kam raksturīgi izsitumi, ko pavada drudzis un orgānu iekaisums, piemēram, hepatīts.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt INTELENCE

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un pudeles pēc apzīmējuma “Derīgs līdz” un “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietot, kad ir pagājušas 8 nedēļas kopš pudeles pirmās atvēršanas.

INTELENCE tabletes jāuzglabā oriģinālā pudelē, un pudeli uzglabājat cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma. Pudelē ir 2 nelieli maisiņi (desikanti), lai saglabātu tabletes sausas. Šiem maisiņiem visu laiku jāpaliek pudelē, un tos nedrīkst apēt.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko INTELENCE satur

- Aktīvā viela ir etravirīns. Katra INTELENCE tablete satur 25 mg etravirīna.
- Citas sastāvdaļas ir hipromeloze, mikrokristāliskā celuloze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts un laktoze (monohidrāta formā).

INTELENCE ārējais izskats un iepakojums

Šīs zāles ir baltas līdz pelēkbaltas ovālas formas tabletes ar dalījuma līniju un iespaidumu “TMC” vienā pusē. Tableti var sadalīt divās vienādās devās.

Plastmasas pudelē ir 120 tabletes un 2 maisiņi, lai saglabātu tabletes sausas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Beļģija.

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

INTELENCE 100 mg tabletes etravirinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir INTELENCE un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms INTELENCE lietošanas
3. Kā lietot INTELENCE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt INTELENCE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir INTELENCE un kādam nolūkam tās lieto

INTELENCE satur aktīvo vielu etravirīnu. INTELENCE pieder pie HIV ārstēšanai paredzēto zāļu grupas, ko sauc par nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI).

INTELENCE ir zāles, ko izmanto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanā. INTELENCE darbojas, samazinot HIV daudzumu Jūsu organismā. Tas uzlabos Jūsu imūnsistēmu un mazina ar HIV infekciju saistītu slimību rašanās risku.

INTELENCE lieto kombinācijā ar citiem pret-HIV līdzekļiem, lai ārstētu pieaugušos un bērnus vecumā no 2 gadiem, kas ir inficēti ar HIV un iepriekš ir lietojuši citus pret-HIV līdzekļus.

Jūsu ārsts ar Jums pārrunās, kura zāļu kombinācija Jums ir vispiemērotākā.

2. Kas Jums jāzina pirms INTELENCE lietošanas

Nelietojiet INTELENCE šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret etravirīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja lietojat elbasvīru/grazoprevīru (zāles C hepatīta ārstēšanai).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms INTELENCE lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

INTELENCE neizārstē HIV infekciju. Tā ir daļa no ārstēšanas, kas samazina vīrusa daudzumu asinīs.

Gados vecāki cilvēki

INTELENCE lietojis tikai ierobežots skaits pacientu pēc 65 gadu vecuma. Ja piederat šai vecuma grupai, lūdzam pārrunāt INTELENCE lietošanu ar Jūsu ārstu.

Ķermeņa masa un paaugstināts lipīdu un glikozes līmenis asinīs

HIV terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa, kā arī paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji saistīts ar veselības atjaunošanos un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeni asinīs daržkārt ietekmē zāles pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai konstatētu šīs izmaiņas.

Problēmas saistībā ar kauliem

Dažiem pacientiem, kas saņem kombinētu antiretrovīrusu terapiju, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa kaula nepietiekama apasiņošana). Daži no daudzajiem riska faktoriem šīs slimības attīstībai ir kombinētās antiretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums un sāpes (īpaši gūžas, ceļgala un pleca locītavā) un apgrūtinātas kustības. Ja ievērojat kādu no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet par to savu ārstu.

Pastāstiet ārstam par savu situāciju

Noteikti pārbaudiet tālāk minēto un pastāstiet, ja kaut kas no tā ir attiecināms uz Jums.

- Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas **izsitumi**. Izsitumu gadījumā tie parasti rodas neilgi pēc pret-HIV terapijas ar INTELENCE uzsākšanas un visbiežāk izzūd 1–2 nedēļu laikā, arī tad, ja tiek turpināta zāļu lietošana. Retos gadījumos INTELENCE lietošanas laikā Jums var rasties smagi ādas izsitumi ar pūšļiem vai ādas lobīšanos, īpaši ap muti vai acīm, vai paaugstinātas jutības reakcija (alerģiska reakcija, kas izpaužas ar izsitumiem un drudzi, kā arī sejas, mēles vai rīkles pietūkšanu, apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu), kas, iespējams, var apdraudēt dzīvību. Ja Jums rodas šie simptomi, lūdzu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ārsts ieteiks, kā tikt galā ar simptomiem un vai jāpārtrauc lietot INTELENCE. Ja Jūs esat pārtraucis ārstēšanu paaugstinātas jutības reakcijas dēļ, Jūs nedrīkstat atsākt terapiju ar INTELENCE.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijušas **problēmas ar aknām**, tostarp B un/vai C hepatīts. Jūsu ārsts var novērtēt, cik smaga ir Jūsu aknu slimība, pirms izlemt, vai varat lietot INTELENCE.
- Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja pamanāt jebkādas **infekciju simptomus**. Dažiem pacientiem ar HIV infekciju vēlīnā stadijā un oportūnistisku infekciju anamnēzē neilgi pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas var parādīties ar iepriekšējām infekcijām saistīta iekaisuma pazīmes un simptomi. Uzskata, ka šo simptomu cēlonis ir organisma imūnās reakcijas uzlabošanās, kas ļauj organismam cīnīties ar infekcijām, kas varētu būt bijušas organismā bez acīmredzamiem simptomiem.
- Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles bērniem vecumā līdz 2 gadiem un ar ķermeņa masu, kas mazāka par 10 kg, jo iespējamais ieguvums un riski šādiem pacientiem nav izvērtēti.

Citas zāles un INTELENCE

INTELENCE var mijiedarboties ar citām zālēm. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Vairumā gadījumu INTELENCE var kombinēt ar pret-HIV zālēm, kas pieder pie citas grupas pret-HIV zālēm.

Tomēr dažas kombinācijas nav ieteicamas. Citos gadījumos var būt nepieciešama pastiprināta novērošana un/vai zāļu devas mainīšana. Tādēļ vienmēr pastāstiet ārstam, kādas citas pret-HIV zāles Jūs lietojat. Turklāt ir svarīgi, lai Jūs rūpīgi izlasītu šo zāļu lietošanas instrukcijas. Precīzi ievērojiet ārsta norādījumus par to, kuras zāles var kombinēt.

Nav ieteicams kombinēt INTELENCE ne ar vienām no tālāk minētajām zālēm:

- tipranavīrs/ritonavīrs, efavirenzs, nevirapīns, rilpivirīns, indinavīrs, atazanavīrs/kobicistats, darunavīrs/kobicistats (zāles HIV ārstēšanai);
- karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns (zāles krampju lēkmju novēršanai);

- rifampicīns, jo tas ir kontrindicēts, ja tiek lietoti pastiprināti proteāzes inhibitori, un rifapentīns (zāles dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes ārstēšanai);
- zāles, kuru sastāvā ir asinszāle (*Hypericum perforatum*) (augu valsts līdzeklis, ko lieto depresijas gadījumā);
- daklatasvīrs (zāles C hepatīta ārstēšanai).

Ja Jūs jau lietojat kādu no šiem līdzekļiem, lūdziet padomu ārstam.

Ja lietojat INTELENCE kopā ar kādām no tālāk minētajām zālēm, **var mainīties INTELENCE vai citu zāļu iedarbība**. Iespējams, būs jāmaina dažu zāļu deva, jo, tās kombinējot ar INTELENCE, var tikt ietekmēta zāļu terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības. Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat:

- dolutegravīru, maravīroku, amprenavīru/ritonavīru un fosamprenavīru/ritonavīru (zāles pret HIV);
- amiodaronu, bepridilu, digoksīnu, dizopiramīdu, flekainīdu, lidokaīnu, meksiletīnu, propafenonu un hinidīnu (zāles noteiktu sirdsdarbības traucējumu, piem., sirds ritma traucējumu, ārstēšanai);
- varfarīnu (zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai). Jūsu ārstam būs jāpārbauda Jūsu asinis;
- flukonazolu, itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, vorikonazolu (zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- klaritromicīnu, rifabutīnu (antibiotikas);
- artemeteru/lumefantrīnu (zālēm malārijas ārstēšanai);
- diazepāmu (zāles miega traucējumu un/vai trauksmes ārstēšanai);
- deksametazonu (kortikosteroīds, ko izmanto dažādu traucējumu, piemēram, iekaisuma un alerģisku reakciju, ārstēšanā);
- atorvastatīnu, fluvastatīnu, lovastatīnu, rozuvastatīnu, simvastatīnu (zāles, kas pazemina holesterīna līmeni);
- ciklosporīnu, sirolīmu, takrolīmu (imūnsupresanti – zāles, kuras lieto Jūsu imūnsistēmas nomācšanai);
- sildenafilu, vardenafilu, tadalafilu (zāles, ar ko ārstē erektilo disfunkciju un/vai pulmonālu arteriālo hipertensiju);
- klopīdogrelu (zāles trombu veidošanās novēršanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, nekavējoties informējiet par to savu ārstu. Grūtnieces nedrīkst lietot INTELENCE, ja vien to noteikti nav norādījis ārsts.

Tā kā ar krūti barotiem zīdaiņiem var rasties blakusparādības, sievietēm ieteicams nebarot bērnus ar krūti, ja viņas lieto INTELENCE.

Sievietēm ar HIV **nav ieteicams** barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija. Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk** ir **jāapspriež** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja pēc zāļu lietošanas jūtat miegainību vai reiboni.

INTELENCE satur laktozi

INTELENCE tabletes satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura (laktozes) nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

INTELENCE satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot INTELENCE

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Lietošana pieaugušajiem

INTELENCE ieteicamā deva ir divas tabletes divreiz dienā.

Lietoiet divas 100 miligramu INTELENCE tabletes no rīta, pēc ēdienreizes.

Lietoiet divas 100 miligramu INTELENCE tabletes vakarā, pēc ēdienreizes.

Lietošana bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 10 kg

Ārsts noteikts bērnam nepieciešamo devu atkarībā no bērna ķermeņa masas.

Ārsts Jūs informēs, cik daudz INTELENCE bērnam jālieto.

Norādījumi par INTELENCE lietošanu visiem pacientiem

Ir svarīgi lietot INTELENCE pēc ēdienreizes. Ja lietojat INTELENCE tukšā dūšā, uzsūcas tikai daļa no INTELENCE devas. Ievērojiet ārsta norādījumus par to, kāda veida maltīte Jums jāietur pirms INTELENCE lietošanas.

Norijiet INTELENCE tableti(es) veselā veidā, uzdzerot glāzi ūdens. Nesakošļājiet tableti(es).

Ja nespējat norīt veselās INTELENCE tabletes, Jūs varat rīkoties šādi:

- ielieciet tableti(es) 5 ml (1 tējkarotē) ūdens vai vismaz pietiekamā šķidruma daudzumā, lai tas pārklātu zāles,
- kārtīgi maisiet apmēram 1 minūti, līdz ūdens izskatās pienains,
- ja vēlaties, varat pievienot vēl līdz 30 ml (2 ēdamkarotēm) ūdens vai arī apelsīnu sulu, vai pienu (nelieciet tabletes tieši apelsīnu sulā vai pienā),
- pēc tam nekavējoties izdzeriet to,
- vairākas reizes izskalojiet glāzi ar ūdeni, apelsīnu sulu vai pienu un katru reizi izdzeriet visu šķidrumu, lai Jūs noteikti iedzertu visu devu.

Ja INTELENCE tableti(es) iemaisāt šķidrumā, tas jāizdzer vispirms – pirms lietojat citas vienlaicīgi lietojamās šķidrās zāles pret HIV.

Ja neesat spējis norīt visu šķidrumā iemaisīto devu, sazinieties ar savu ārstu.

Ja Jūsu bērnam jālieto šķidrumā iemaisītas INTELENCE tabletes, ir ļoti svarīgi, lai viņš/viņa iedzertu visu devu tā, lai organismā nonāktu pareizais daudzums zāļu. Ja netiek iedzerta pilna deva, palielinās risks, ka vīruss kļūs rezistents. Saņemiet ar ārstu, ja Jūsu bērns nespēj norīt visu devu, kas iemaisīta šķidrumā, jo ārsts var apsvērt citu zāļu izmantošanu, lai ārstētu Jūsu bērnu.

Lietojoiet INTELENCE tableti(es), nelietojoiet siltu (40°C un vairāk) vai gāzētus dzērienus.

Bērniem neatveramā vāciņa noņemšana



Plastmasas pudelei ir bērniem neatverams vāciņš, un tas jāatver šādi:

- piespiediet skrūvējamo plastmasas vāciņu uz leju, vienlaicīgi griežot to pretēji pulksteņrādītāja kustības virzienam;
- noņemiet atskrūvēto vāciņu.

Ja esat lietojis INTELENCE vairāk, nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu. Biežākās INTELENCE nevēlamās blakusparādības ir izsitumi, caureja, slikta dūša un galvassāpes (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

Ja esat aizmirsis lietot INTELENCE

Ja pamanāt to **6 stundu laikā kopš brīža, kad parasti lietojat INTELENCE**, Jums jālieto tablete(s), cik drīz iespējams. Vienmēr lietojiet tableti(es) pēc ēšanas. Nākamo devu lietojiet ierastajā laikā. Ja pamanāt to **pēc 6 stundām**, izlaidiet devu un lietojiet nākamās devas, kā ierasts. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja izvēmāties mazāk kā 4 stundas pēc INTELENCE lietošanas, lietojiet vēl vienu devu pēc ēšanas. Ja izvēmāties vairāk nekā 4 stundas pēc INTELENCE lietošanas, tad lietot vēl vienu devu līdz parastajam devas lietošanas laikam nav nepieciešams.

Sazinieties ar savu ārstu, ja neesat drošs, kā rīkoties, ja izlaidāt devu vai arī Jums bija vemšana.

Nepārtrauciet lietot INTELENCE, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

HIV terapija var uzlabot Jūsu pašsajūtu. Arī tad, ja jūtaties labāk, Jūs nedrīkstat pārtraukt lietot INTELENCE vai citas pret-HIV zāles. Tas var palielināt vīrusu rezistences veidošanās risku. Vispirms konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ar INTELENCE saistīto blakusparādību biežums norādīts zemāk.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- izsitumi uz ādas. Izsitumi parasti ir viegli līdz mēreni izteikti. Ļoti retos gadījumos ziņots par ļoti nopietniem izsitumiem, kas, iespējams, var apdraudēt dzīvību. Tādēļ ir svarīgi nekavējoties sazināties ar ārstu, ja Jums rodas izsitumi. Jūsu ārsts ieteiks, kā tikt galā ar simptomiem un vai jāpārtrauc lietot INTELENCE;
- galvassāpes;
- caureja, slikta dūša.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība);
- diabēts, ēstgribas samazināšanās;
- trauksme, miegainība, bezmiegs, miega traucējumi;
- durstoša sajūta vai sāpes plaukstās vai pēdās, nejutīgums, ādas jutīguma zudums, atmiņas zudums, nespēks;
- neskaidra redze;
- nieru mazspēja, augsts asinsspiediens, sirdslēkme, elpas trūkums slodzes laikā;
- vemšana, grēmas, vēdersāpes, vēdera apjoma palielināšanās, kuņģa iekaisums, pārmērīga gāzu veidošanās zarnās, aizcietējums, mutes iekaisums, sausums mutē;
- svīšana nakts laikā, nieze, sausa āda;
- asins šūnu skaita vai bioķīmisko parametru izmaiņas. Tās var būt redzamas asins un/vai urīna analīžu rezultātos. Jūsu ārsts to Jums izskaidros. Piemēri ir: mazs sarkano asins šūnu skaits.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- samazināts balto asins šūnu skaits;
- infekcijas simptomi (piemēram, palielināti limfmezgli un drudzis);
- patoloģiski sapņi, apmulsums, dezorientācija, nervozitāte, murgi;
- miegainība, trīce, ģībonis, krampju lēkmes, uzmanības traucējumi;
- reibonis, lēnums;
- stenokardija, neregulāra sirdsdarbība;
- apgrūtināta elpošana;
- rīstīšanās, aizkuņģa dziedzera iekaisums, vemšana ar asinīm;

- aknu darbības traucējumi, piemēram, hepatīts, aknu palielināšanās;
- pārmērīga svīšana, sejas un/vai rīkles tūska;
- krūšu pietūkums vīriešiem.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- insults;
- smagi ādas izsitumi ar pūšļiem vai ādas lobīšanos, īpaši ap muti vai acīm; bērniem un pusaudžiem tas var notikt biežāk nekā pieaugušajiem.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- smagas paaugstinātas jutības reakcijas, kam raksturīgi izsitumi, ko pavada drudzis un orgānu iekaisums, piemēram, hepatīts.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt INTELENCE

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un pudeles pēc apzīmējuma “Derīgs līdz” un “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

INTELENCE tabletes jāuzglabā oriģinālā pudelē, un pudeli uzglabājat cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma. Pudelē ir 3 nelieli maisiņi (desikanti), lai saglabātu tabletes sausas. Šiem maisiņiem visu laiku jāpaliek pudelē, un tos nedrīkst apēst.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko INTELENCE satur

- Aktīvā viela ir etravirīns. Katra INTELENCE tablete satur 100 mg etravirīna.
- Citas sastāvdaļas ir hipromeloze, mikrokristāliskā celuloze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts un laktoze (monohidrāta formā).

INTELENCE ārējais izskats un iepakojums

Šīs zāles ir baltas līdz pelēkbaltas ovālas formas tabletes ar iespaidumu “T125” vienā pusē un “100” otrā pusē.

Plastmasas pudelē ir 120 tabletes un 3 maisiņi, lai saglabātu tabletes sausas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Beļģija.

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

INTELENCE 200 mg tabletes etravirinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāji ar ārstu vai farmaceitu.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir INTELENCE un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms INTELENCE lietošanas
3. Kā lietot INTELENCE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt INTELENCE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir INTELENCE un kādam nolūkam tās lieto

INTELENCE satur aktīvo vielu etravirīnu. INTELENCE pieder pie HIV ārstēšanai paredzēto zāļu grupas, ko sauc par nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI).

INTELENCE ir zāles, ko izmanto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanā. INTELENCE darbojas, samazinot HIV daudzumu Jūsu organismā. Tas uzlabos Jūsu imūnsistēmu un mazina ar HIV infekciju saistītu slimību rašanās risku.

INTELENCE lieto kombinācijā ar citiem pret-HIV līdzekļiem, lai ārstētu pieaugušos un bērnus vecumā no 2 gadiem, kas ir inficēti ar HIV un iepriekš ir lietojuši citus pret-HIV līdzekļus.

Jūsu ārsts ar Jums pārrunās, kura zāļu kombinācija Jums ir vispiemērotākā.

2. Kas Jums jāzina pirms INTELENCE lietošanas

Nelietojiet INTELENCE šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret etravirīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja lietojat elbasvīru/grazoprevīru (zāles C hepatīta ārstēšanai).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms INTELENCE lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

INTELENCE neizārstē HIV infekciju. Tā ir daļa no ārstēšanas, kas samazina vīrusa daudzumu asinīs.

Gados vecāki cilvēki

INTELENCE lietojis tikai ierobežots skaits pacientu pēc 65 gadu vecuma. Ja piederat šai vecuma grupai, lūdzam pārrunāt INTELENCE lietošanu ar Jūsu ārstu.

Kermeņa masa un paaugstināts lipīdu un glikozes līmenis asinīs

HIV terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa, kā arī paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji saistīts ar veselības atjaunošanos un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeni daržkārt maina zāles pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai konstatētu šīs izmaiņas.

Problēmas saistībā ar kauliem

Dažiem pacientiem, kas saņem kombinētu antiretrovīrusu terapiju, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa kaula nepietiekama apasiņošana). Daži no daudzajiem riska faktoriem šīs slimības attīstībai ir kombinētās antiretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums un sāpes (īpaši gūžas, ceļgala un pleca locītavā) un apgrūtinātas kustības. Ja ievērojat kādu no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet par to savu ārstu.

Pastāstiet ārstam par savu situāciju

Noteikti pārbaudiet tālāk minēto un pastāstiet, ja kaut kas no tā ir attiecināms uz Jums.

- Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas **izsitumi**. Izsitumu gadījumā tie parasti rodas neilgi pēc pret-HIV terapijas ar INTELENCE uzsākšanas un visbiežāk izzūd 1–2 nedēļu laikā, arī tad, ja tiek turpināta zāļu lietošana. Retos gadījumos INTELENCE lietošanas laikā Jums var rasties smagi ādas izsitumi ar pūšļiem vai ādas lobīšanos, īpaši ap muti vai acīm, vai paaugstinātas jutības reakcija (alerģiska reakcija, kas izpaužas ar izsitumiem un drudzi, kā arī sejas, mēles vai rīkles pietūkšanu, apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu), kas, iespējams, var apdraudēt dzīvību. Ja Jums rodas šie simptomi, lūdzu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ārsts ieteiks, kā tikt galā ar simptomiem un vai jāpārtrauc lietot INTELENCE. Ja Jūs esat pārtraucis ārstēšanu paaugstinātas jutības reakcijas dēļ, Jūs nedrīkstat atsākt terapiju ar INTELENCE.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijušas **problēmas ar aknām**, tostarp B un/vai C hepatīts. Jūsu ārsts var novērtēt, cik smaga ir Jūsu aknu slimība, pirms izlemt, vai varat lietot INTELENCE.
- Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja pamanāt jebkādas **infekciju simptomus**. Dažiem pacientiem ar HIV infekciju vēlīnā stadijā un oportūnistisku infekciju anamnēzē neilgi pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas var parādīties ar iepriekšējām infekcijām saistīta iekaisuma pazīmes un simptomi. Uzskata, ka šo simptomu cēlonis ir organisma imūnās reakcijas uzlabošanās, kas ļauj organismam cīnīties ar infekcijām, kas varētu būt bijušas organismā bez acīmredzamiem simptomiem.
- Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles bērniem vecumā līdz 2 gadiem un ar ķermeņa masu, kas mazāka par 10 kg, jo iespējamais ieguvums un riski šādiem pacientiem nav izvērtēti.

Citas zāles un INTELENCE

INTELENCE var mijiedarboties ar citām zālēm. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Vairumā gadījumu INTELENCE var kombinēt ar pret-HIV zālēm, kas pieder pie citas grupas pret-HIV zālēm.

Tomēr dažas kombinācijas nav ieteicamas. Citos gadījumos var būt nepieciešama pastiprināta novērošana un/vai zāļu devas mainīšana. Tādēļ vienmēr pastāstiet ārstam, kādas citas pret-HIV zāles Jūs lietojat. Turklāt ir svarīgi, lai Jūs rūpīgi izlasītu šo zāļu lietošanas instrukcijas. Precīzi ievērojiet ārsta norādījumus par to, kuras zāles var kombinēt.

Nav ieteicams kombinēt INTELENCE ne ar vienām no tālāk minētajām zālēm:

- tipranavīrs/ritonavīrs, efavirenzs, nevirapīns, rilpivirīns, indinavīrs, atazanavīrs/kobicistats, darunavīrs/kobicistats (zāles HIV ārstēšanai);
- karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns (zāles krampju lēkmju novēršanai);

- rifampicīns, jo tas ir kontrindicēts, ja tiek lietoti pastiprināti proteāzes inhibitori, un rifapentīns (zāles dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes ārstēšanai);
- zāles, kuru sastāvā ir asinszāle (*Hypericum perforatum*) (augu valsts līdzeklis, ko lieto depresijas gadījumā);
- daklatasvīrs (zāles C hepatīta ārstēšanai).

Ja Jūs jau lietojat kādu no šiem līdzekļiem, lūdziet padomu ārstam.

Ja lietojat INTELENCE kopā ar kādām no tālāk minētajām zālēm, **var mainīties INTELENCE vai citu zāļu iedarbība**. Iespējams, būs jāmaina dažu zāļu deva, jo, tās kombinējot ar INTELENCE, var tikt ietekmēta zāļu terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības. Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat:

- dolutegravīru, maravīroku, amprenavīru/ritonavīru un fosamprenavīru/ritonavīru (zāles pret HIV);
- amiodaronu, bepridilu, digoksīnu, dizopiramīdu, flekainīdu, lidokaīnu, meksiletīnu, propafenonu un hinidīnu (zāles noteiktu sirdsdarbības traucējumu, piem., sirds ritma traucējumu, ārstēšanai);
- varfarīnu (zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai). Jūsu ārstam būs jāpārbauda Jūsu asinis;
- flukonazolu, itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, vorikonazolu (zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- klaritromicīnu, rifabutīnu (antibiotikas);
- artemeteru/lumefantrīnu (zālēm malārijas ārstēšanai);
- diazepamū (zāles miega traucējumu un/vai trauksmes ārstēšanai);
- deksametazonu (kortikosteroīds, ko izmanto dažādu traucējumu, piemēram, iekaisuma un alerģisku reakciju, ārstēšanā);
- atorvastatīnu, fluvastatīnu, lovastatīnu, rozuvastatīnu, simvastatīnu (zāles, kas pazemina holesterīna līmeni);
- ciklosporīnu, sirolīmu, takrolīmu (imūnsupresanti – zāles, kuras lieto Jūsu imūnsistēmas nomākšanai);
- sildenafilu, vardenafilu, tadalafilu (zāles, ar ko ārstē erektilo disfunkciju un/vai pulmonālu arteriālo hipertensiju);
- klopīdogrelu (zāles trombu veidošanās novēršanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, nekavējoties informējiet par to savu ārstu. Grūtnieces nedrīkst lietot INTELENCE, ja vien to noteikti nav norādījis ārsts.

Tā kā ar krūti barotiem zīdaiņiem var rasties blakusparādības, sievietēm ieteicams nebarot bērnus ar krūti, ja viņas lieto INTELENCE.

Sievietēm ar HIV **nav ieteicams** barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija. Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk** ir **jāapspriež** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja pēc zāļu lietošanas jūtat miegainību vai reiboni.

INTELENCE satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot INTELENCE

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Lietošana pieaugušajiem

INTELENCE ieteicamā deva ir viena tablete divreiz dienā.

Lietojiet vienu 200 miligramu INTELENCE tableti no rīta, pēc ēdienreizes.

Lietojiet vienu 200 miligramu INTELENCE tableti vakarā, pēc ēdienreizes.

Lietošana bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 10 kg

Ārsts noteikts bērnam nepieciešamo devu atkarībā no bērna ķermeņa masas.

Ārsts Jūs informēs, cik daudz INTELENCE bērnam jālieto.

Norādījumi par INTELENCE lietošanu visiem pacientiem

Ir svarīgi lietot INTELENCE pēc ēdienreizes. Ja lietojat INTELENCE tukšā dūšā, uzsūcas tikai daļa no INTELENCE devas. Ievērojiet ārsta norādījumus par to, kāda veida maltīte Jums jāietur pirms INTELENCE lietošanas.

Norijiet INTELENCE tableti(es) veselā veidā, uzdzerot glāzi ūdens. Nesakošļājiet tableti(es).

Ja nespējat norīt veselās INTELENCE tabletes, Jūs varat rīkoties šādi:

- ielieciet tableti(es) 5 ml (1 tējkarotē) ūdens vai vismaz pietiekamā šķidruma daudzumā, lai tas pārklātu zāles,
- kārtīgi maisiet apmēram 1 minūti, līdz ūdens izskatās pienains,
- ja vēlaties, varat pievienot vēl līdz 30 ml (2 ēdamkarotēm) ūdens vai arī apelsīnu sulu, vai pienu (nelieciet tabletes tieši apelsīnu sulā vai pienā),
- pēc tam nekavējoties izdzeriet to,
- vairākas reizes izskalojiet glāzi ar ūdeni, apelsīnu sulu vai pienu un katru reizi izdzeriet visu šķidrumu, lai Jūs noteikti iedzertu visu devu.

Ja INTELENCE tableti(es) iemaisāt šķidrumā, tas jāizdzer vispirms – pirms lietojat citas vienlaicīgi lietojamās šķidrās zāles pret HIV.

Ja neesat spējis norīt visu šķidrumā iemaisīto devu, sazinieties ar savu ārstu.

Ja Jūsu bērnam jālieto šķidrumā iemaisītas INTELENCE tabletes, ir ļoti svarīgi, lai viņš/viņa iedzertu visu devu tā, lai organismā nonāktu pareizais daudzums zāļu. Ja netiek iedzerta pilna deva, palielinās risks, ka vīruss kļūs rezistents. Saņemties ar ārstu, ja Jūsu bērns nespēj norīt visu devu, kas iemaisīta šķidrumā, jo ārsts var apsvērt citu zāļu izmantošanu, lai ārstētu Jūsu bērnu.

Lietojot INTELENCE tableti(es), nelietojiet siltu (40°C un vairāk) vai gāzētus dzērienus.

Bērniem neatveramā vāciņa noņemšana



Plastmasas pudelei ir bērniem neatverams vāciņš, un tas jāatver šādi:

- piespiediet skrūvējamo plastmasas vāciņu uz leju, vienlaicīgi griežot to pretēji pulksteņrādītāja kustības virzienam;
- noņemiet atskrūvēto vāciņu.

Ja esat lietojis INTELENCE vairāk, nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu. Biežākās INTELENCE nevēlamās blakusparādības ir izsitumi, caureja, slikta dūša un galvassāpes (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

Ja esat aizmirsis lietot INTELENCE

Ja pamanāt to **6 stundu laikā kopš brīža, kad parasti lietojat INTELENCE**, Jums jālieto tablete, cik drīz iespējams. Vienmēr lietojiet tableti pēc ēšanas. Nākamo devu lietojiet ierastajā laikā. Ja pamanāt to **pēc 6 stundām**, izlaidiet devu un lietojiet nākamās devas, kā ierasts. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja izvēmāties mazāk kā 4 stundas pēc INTELENCE lietošanas, lietojiet vēl vienu devu pēc ēšanas. Ja izvēmāties vairāk nekā 4 stundas pēc INTELENCE lietošanas, tad lietot vēl vienu devu līdz parastajam devas lietošanas laikam nav nepieciešams.

Sazinieties ar savu ārstu, ja neesat drošs, kā rīkoties, ja izlaidāt devu vai arī Jums bija vemšana.

Nepārtrauciet lietot INTELENCE, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

HIV terapija var uzlabot Jūsu pašsajūtu. Arī tad, ja jūtaties labāk, Jūs nedrīkstat pārtraukt lietot INTELENCE vai citas pret-HIV zāles. Tas var palielināt vīrusu rezistences veidošanās risku. Vispirms konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ar INTELENCE saistīto blakusparādību biežums norādīts zemāk.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- izsitumi uz ādas. Izsitumi parasti ir viegli līdz mēreni izteikti. Ļoti retos gadījumos ziņots par ļoti nopietniem izsitumiem, kas, iespējams, var apdraudēt dzīvību. Tādēļ ir svarīgi nekavējoties sazināties ar ārstu, ja Jums rodas izsitumi. Jūsu ārsts ieteiks, kā tikt galā ar simptomiem un vai jāpārtrauc lietot INTELENCE;
- galvassāpes;
- caureja, slikta dūša.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība);
- diabēts, ēstgribas samazināšanās;
- trauksme, miegainība, bezmiegs, miega traucējumi;
- durstoša sajūta vai sāpes plaukstās vai pēdās, nejutīgums, ādas jutīguma zudums, atmiņas zudums, nespēks;
- neskaidra redze;
- nieru mazspēja, augsts asinsspiediens, sirdslēkme, elpas trūkums slodzes laikā;
- vemšana, grēmas, vēdersāpes, vēdera apjoma palielināšanās, kuņģa iekaisums, pārmērīga gāzu veidošanās zarnās, aizcietējums, mutes iekaisums, sausums mutē;
- svīšana nakts laikā, nieze, sausa āda;
- asins šūnu skaita vai bioķīmisko parametru izmaiņas. Tās var būt redzamas asins un/vai urīna analīžu rezultātos. Jūsu ārsts to Jums izskaidros. Piemēri ir: mazs sarkano asins šūnu skaits.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- samazināts balto asins šūnu skaits;
- infekcijas simptomi (piemēram, palielināti limfmezgli un drudzis);
- patoloģiski sapņi, apmulsums, dezorientācija, nervozitāte, murgi;
- miegainība, trīce, ģībonis, krampju lēkmes, uzmanības traucējumi;
- reibonis, lēnums;
- stenokardija, neregulāra sirdsdarbība;
- apgrūtināta elpošana;
- rīstīšanās, aizkuņģa dziedzeris iekaisums, vemšana ar asinīm;
- aknu darbības traucējumi, piemēram, hepatīts, aknu palielināšanās;
- pārmērīga svīšana, sejas un/vai rīkles tūska;
- krūšu pietūkums vīriešiem.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- insults;

- smagi ādas izsitumi ar pūšļiem vai ādas lobīšanos, īpaši ap muti vai acīm; bērniem un pusaudžiem tas var notikt biežāk nekā pieaugušajiem.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- smagas paaugstinātas jutības reakcijas, kam raksturīgi izsitumi, ko pavada drudzis un orgānu iekaisums, piemēram, hepatīts.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt INTELENCE

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un pudeles pēc apzīmējuma “Derīgs līdz” un “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietot, kad ir pagājušas 6 nedēļas kopš pudeles pirmās atvēršanas.

INTELENCE tabletes jāuzglabā oriģinālā pudelē, un pudeli uzglabājat cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma. Pudelē ir 3 nelieli maisiņi (desikanti), lai saglabātu tabletes sausas. Šiem maisiņiem visu laiku jāpaliek pudelē, un tos nedrīkst apēt.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko INTELENCE satur

- Aktīvā viela ir etravirīns. Katra INTELENCE tablete satur 200 mg etravirīna.
- Citas sastāvdaļas ir hipromeloze, silicizēta mikrokristāliskā celuloze, mikrokristāliskā celuloze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, kroskarmelozes nātrija sāls un magnija stearāts.

INTELENCE ārējais izskats un iepakojums

Šīs zāles ir baltas līdz pelēkbaltas, abpusēji izliektas iegarenas formas tabletes ar iespaidumu “T200” vienā pusē.

Plastmasas pudelē ir 60 tabletes un 3 maisiņi, lai saglabātu tabletes sausas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Beļģija.

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Beļģiē/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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.