

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

INTELENCE 25 mg comprimidos
INTELENCE 100 mg comprimidos
INTELENCE 200 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

INTELENCE 25 mg comprimidos

Cada comprimido contém 25 mg de etravirina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 40 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Cada comprimido contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

INTELENCE 100 mg comprimidos

Cada comprimido contém 100 mg de etravirina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 160 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Cada comprimido contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

INTELENCE 200 mg comprimidos

Cada comprimido contém 200 mg de etravirina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

INTELENCE 25 mg comprimidos

Comprimido

Comprimido oval sulcado, branco a esbranquiçado, impresso num lado com “TMC”.

O comprimido pode ser dividido em duas partes iguais.

INTELENCE 100 mg comprimidos

Comprimido

Comprimido oval, branco a esbranquiçado, impresso num lado com “T125” e no outro lado com “100”.

INTELENCE 200 mg comprimidos

Comprimido

Comprimido oblongo, biconvexo, branco a esbranquiçado, com “T200” impresso num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

INTELENCE, em combinação com um inibidor da protease potenciado e outros medicamentos antirretrovirais, é indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) em doentes adultos com experiência prévia na terapêutica antirretroviral e em doentes pediátricos desde os 2 anos de idade com experiência prévia na terapêutica antirretroviral (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento da infeção por VIH.

Posologia

INTELENCE deve ser sempre utilizado em associação com outros medicamentos antirretrovirais.

Adultos

A dose recomendada de etravirina em adultos é de 200 mg (um comprimido de 200 mg ou dois comprimidos de 100 mg) administrados por via oral duas vezes por dia, após a refeição (ver secção 5.2).

População pediátrica (dos 2 anos até menos de 18 anos de idade)

A dose recomendada de etravirina em doentes pediátricos (dos 2 anos até menos de 18 anos de idade e com peso corporal de pelo menos 10 kg) baseia-se no peso corporal (ver tabela abaixo). INTELENCE comprimido(s) deve ser administrado oralmente, após a refeição (ver secção 5.2).

Tabela 1: Dose recomendada de etravirina para doentes pediátricos com 2 anos até menos de 18 anos de idade

Peso corporal	Dose	Comprimidos
≥ 10 a < 20 kg	100 mg duas vezes por dia	Quatro comprimidos de 25 mg, duas vezes por dia ou Um comprimido de 100 mg, duas vezes por dia
≥ 20 a < 25 kg	125 mg duas vezes por dia	Cinco comprimidos de 25 mg duas vezes por dia ou Um comprimido de 100 mg e um comprimido de 25 mg duas vezes por dia
≥ 25 a < 30 kg	150 mg duas vezes por dia	Seis comprimidos de 25 mg duas vezes por dia ou Um comprimido de 100 mg e dois comprimidos de 25 mg duas vezes por dia
≥ 30 kg	200 mg duas vezes por dia	Oito comprimidos de 25 mg duas vezes por dia ou Dois comprimidos de 100 mg duas vezes por dia ou um comprimido de 200 mg duas vezes por dia

Omissão de dose

Se um doente se esquecer de tomar uma dose de INTELENCE até 6 horas após a hora em que habitualmente toma, deve tomá-la a seguir a uma refeição, assim que possível, e tomar a dose seguinte à hora habitual. Se um doente se esquecer de tomar uma dose por um período superior a 6 horas após a hora em que habitualmente toma, deve ser aconselhado a não tomar a dose que se esqueceu e simplesmente prosseguir com o esquema posológico inicial.

Se um doente vomitar no espaço de 4 horas após tomar o medicamento, deve tomar outra dose de INTELENCE a seguir a uma refeição, assim que possível. Se um doente vomitar depois de mais de 4 horas após tomar o medicamento, não necessita de tomar outra dose até à próxima toma programada.

Idosos

A informação relativa à utilização de INTELENCE nos doentes com idade > 65 anos é limitada (ver secção 5.2). Consequentemente, deve ter-se precaução nesta população.

Compromisso hepático

Não é sugerido qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (Classe A ou B de Child-Pugh); INTELENCE deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado. A farmacocinética da etravirina ainda não foi estudada em doentes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh). Por isso, INTELENCE não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário o ajuste posológico em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

População pediátrica (com menos de 2 anos de idade)

INTELENCE não deve ser utilizado em crianças com menos de 2 anos de idade. Os dados atualmente disponíveis para crianças com idade entre 1 e 2 anos estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 e sugerem que os benefícios não superam os riscos neste grupo etário. Não existem dados disponíveis para crianças com menos de 1 ano de idade.

Modo de administração

Administração oral.

Os doentes devem ser aconselhados a engolir o(s) comprimido(s) inteiros com líquido como água. Os doentes que não são capazes de engolir o(s) comprimido(s) inteiros podem dispersá-los num copo com água (ver secção 4.4).

Para instruções acerca da dispersão do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Administração concomitante com elbasvir/grazoprevir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Idealmente, INTELENCE deve ser associado com outros antirretrovirais que apresentem atividade contra o vírus do doente (ver secção 5.1).

Foi observada uma diminuição da resposta virológica à etravirina em doentes com estirpes virais com 3 ou mais das seguintes mutações V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V e G190A/S (ver secção 5.1).

As conclusões quanto à relevância de algumas mutações ou padrões de mutações podem ser alteradas com dados adicionais, sendo recomendado que sejam sempre consultados sistemas de interpretação atuais para análise dos resultados do teste de resistência.

Para além dos dados de interação farmacológica (ver secção 4.5) não estão disponíveis quaisquer dados, quando a etravirina é associada a raltegravir ou maraviroc.

Reações cutâneas e de hipersensibilidade graves

Foram notificadas reações adversas cutâneas graves com etravirina. Em ensaios clínicos, foram raramente (< 0,1%) notificados síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme. O tratamento com INTELENCE deve ser descontinuado caso o doente desenvolva uma reação cutânea grave.

Os dados clínicos são limitados e não pode ser excluído um aumento do risco de reações cutâneas, em doentes com antecedentes de reações cutâneas associadas à utilização de Análogos Não-Nucleósidos Inibidores da Transcriptase Reversa (NNRTIs). Nestes doentes deve ter-se precaução, especialmente quando têm história de reação cutânea adversa grave.

Casos de síndromes de hipersensibilidade graves, incluindo DRESS (Erupção cutânea associada ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos) e TEN (necrólise epidérmica tóxica), algumas vezes fatais, foram notificados com a utilização de etravirina (ver secção 4.8). A síndrome DRESS é caracterizada por erupção cutânea, febre, eosinofilia e envolvimento sistémico (incluindo, mas não se limitando a, erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou nas articulações, bolhas, lesões orais, conjuntivite, hepatite e eosinofilia). O tempo até ao início é, normalmente, de 3-6 semanas e a evolução na maioria dos casos é favorável após descontinuação e após início de terapêutica corticosteroide.

Os doentes devem ser informados para procurar aconselhamento médico se ocorrer erupção cutânea grave ou reações de hipersensibilidade. Os doentes a quem forem diagnosticadas reações de hipersensibilidade durante o tratamento, têm de descontinuar INTELENCE imediatamente.

Um atraso na suspensão do tratamento com INTELENCE após o início da erupção cutânea grave, pode resultar numa reação que coloca a vida em risco.

Os doentes que suspenderam o tratamento devido a reações de hipersensibilidade não devem reiniciar o tratamento com INTELENCE.

Erupção cutânea

Foi notificada erupção cutânea com etravirina. Mais frequentemente, a erupção cutânea foi ligeira a moderada, ocorreu na segunda semana do tratamento, e foi pouco frequente após a 4ª semana. A erupção cutânea foi maioritariamente auto-limitada e geralmente resolvida em 1 a 2 semanas de terapêutica continuada. Ao prescrever INTELENCE às mulheres, os médicos devem estar conscientes de que a incidência de erupções cutâneas foi superior no sexo feminino (ver secção 4.8).

População pediátrica

Para crianças que não conseguem engolir o(s) comprimido(s) inteiro(s), o(s) comprimido(s) pode(m) ser disperso(s) em líquido. Esta opção só deve ser considerada se for provável que a criança tome a dose inteira do(s) comprimido(s) em líquido (ver secções 4.2 e 6.6). A importância de tomar a dose inteira precisa de ser realçada à criança e ao seu cuidador(a) para evitar uma baixa exposição e falta de resposta virológica. Em caso de dúvida se a criança irá tomar a dose inteira do(s) comprimido(s) disperso(s) em líquido, deve ser considerado o tratamento com outro medicamento antirretroviral.

Idosos

A experiência em doentes idosos é limitada: nos ensaios de Fase III, 6 doentes com idade igual ou superior a 65 anos e 53 doentes com idades compreendidas entre os 56 e os 64 anos receberam etravirina. O tipo e incidência de reações adversas em doentes com idade superior a 55 anos foram semelhantes às dos doentes mais jovens (ver secções 4.2 e 5.2).

Gravidez

Dado o aumento da exposição de etravirina durante a gravidez, aconselha-se precaução em doentes grávidas que necessitam de tratamento com medicamentos concomitantes ou têm comorbilidades que possam aumentar ainda mais a exposição da etravirina.

Doentes com condições clínicas coexistentes

Compromisso hepático

A etravirina é primariamente metabolizada e eliminada pelo fígado e tem uma elevada ligação às proteínas plasmáticas.

Como tal, podem ser esperados efeitos na exposição da fração não ligada (não foi estudado), sendo aconselhada precaução em doentes com compromisso hepático moderado. A etravirina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) e, por isso, não é recomendada a sua utilização neste grupo de doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Coinfeção com VHB (vírus da hepatite B) ou VHC (vírus da hepatite C)

Deve ter-se precaução em indivíduos coinfectados com o vírus da hepatite B ou C, devido aos dados disponíveis serem limitados. Não pode ser excluído um potencial risco de elevação das enzimas hepáticas.

Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes com infeção pelo VIH com imunodepressão grave aquando do início da terapêutica antirretroviral combinada, poder-se-á desenvolver uma reação inflamatória a agentes patogénicos oportunistas em fase assintomática ou residual, provocando situações clínicas graves ou agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações têm sido observadas nas primeiras semanas ou meses após a instituição da TARC. São exemplos relevantes a retinite a citomegalovírus, as infeções sistémicas e/ou localizadas por micobactérias e a pneumonia causada pelo *Pneumocystis jiroveci*. Deve proceder-se à avaliação de quaisquer sintomas inflamatórios e à instituição de terapêutica, quando necessário.

Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.8).

Osteonecrose

Embora a sua etiologia seja considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroide, consumo de álcool, imunossupressão grave, elevado índice de massa corporal), os casos de osteonecrose foram notificadas principalmente em doentes com doença pelo VIH avançada e/ou exposição de longo prazo a TARC. Os doentes devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico se tiverem dor e sensação de dor nas articulações, rigidez nas articulações ou dificuldade nos movimentos.

Interações medicamentosas

Não é recomendado a associação de etravirina com tipranavir/ritonavir, devido a uma interação farmacocinética marcada (diminuição de 76% da AUC da etravirina) que possa significativamente prejudicar as respostas à etravirina.

A combinação de etravirina com daclatasvir, atazanavir/cobicistate ou darunavir/cobicistate não é recomendada (ver secção 4.5).

Para mais informações sobre interações medicamentosas ver secção 4.5.

Intolerância à lactose e deficiência de lactase

INTELENCE 25 mg comprimidos

Cada comprimido contém 40 mg de lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou malabsorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

INTELENCE 100 mg comprimidos

Cada comprimido contém 160 mg de lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou malabsorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos que afetam a exposição da etravirina

A etravirina é metabolizada pelo CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19 seguida de glucoronidação dos metabolitos efetuada pela glucoroniltransferase da uridina difosfato (UDPGT). Os medicamentos que induzem o CYP3A4, o CYP2C9 ou o CYP2C19 podem aumentar a depuração da etravirina, conduzindo a concentrações plasmáticas baixas de etravirina.

A associação de etravirina com outros medicamentos que inibem o CYP3A4, o CYP2C9 ou o CYP2C19 podem diminuir a depuração da etravirina e podem conduzir ao aumento das concentrações plasmáticas da etravirina.

Medicamentos que são afetados pela utilização da etravirina

A etravirina é um indutor fraco do CYP3A4. A administração concomitante de etravirina com medicamentos metabolizados primariamente pelo CYP3A4 pode conduzir a uma diminuição das concentrações plasmáticas desses medicamentos, o que por sua vez pode diminuir ou encurtar os seus efeitos terapêuticos.

A etravirina é um inibidor fraco do CYP2C9 e CYP2C19. A etravirina é também um inibidor fraco da glicoproteína P. A associação com medicamentos metabolizados primariamente pelo CYP2C9 ou CYP2C19 ou transportados pela glicoproteína P pode conduzir a um aumento das concentrações plasmáticas desses medicamentos, o que por sua vez pode aumentar ou prolongar o seu efeito terapêutico ou alterar o perfil de acontecimentos adversos.

As interações conhecidas e teóricas com medicamentos antirretrovirais e não antirretrovirais selecionados são apresentadas na tabela 2. A tabela não é exaustiva.

Quadro de interação

Interações entre etravirina e os medicamentos administrados em associação, estão descritos na tabela 2 (aumento é indicado como “↑”, diminuição como “↓”, sem alteração com “↔”, não realizado como “NR”, intervalo de confiança como “IC”).

Tabela 2: Interações e recomendações de dose com outros medicamentos

Medicamentos por áreas terapêuticas	Efeitos nos níveis do fármaco Média dos mínimos quadrados (IC 90%; 1,00 = Efeito nulo)	Recomendações sobre a administração concomitante
ANTI-INFECIOSOS		
Antirretrovirais		
<i>NRTIs</i>		
Didanosina 400 mg uma vez por dia	<u>didanosina</u> AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C _{min} NR C _{máx} ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C _{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) C _{máx} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Não há efeito significativo nos parâmetros farmacocinéticos da didanosina e etravirina. A associação de INTELENCE e didanosina pode ser feita sem ajuste posológico.
Tenofovir disoproxil 245 mg uma vez por dia ^b	<u>tenofovir</u> AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C _{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) C _{máx} ↑ 1,15 (1,04-1,27) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C _{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) C _{máx} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Não há efeito significativo nos parâmetros farmacocinéticos de tenofovir e etravirina. A associação de INTELENCE e tenofovir pode ser feita sem ajuste posológico.
Outros NRTIs	Não foi estudado, mas com base na via de eliminação renal primária para outros NRTIs (por ex. abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina e zidovudina), não é esperada qualquer interação.	INTELENCE pode ser utilizado com estes NRTIs sem ajuste de dose.
<i>NNRTIs</i>		
Efavirenz Nevirapina Rilpivirina	A associação de dois NNRTIs não demonstrou ter benefícios. A utilização de etravirina em associação com efavirenz ou nevirapina pode provocar uma diminuição significativa na concentração plasmática de etravirina e perda do efeito terapêutico de etravirina. A utilização de etravirina em associação com rilpivirina pode provocar uma diminuição na concentração plasmática da rilpivirina e perda do efeito terapêutico de rilpivirina.	A associação de INTELENCE com outros NNRTIs não é recomendada.
<i>Inibidores da Protease (IPs) do VIH - Não potenciados (ou seja, sem administração concomitante de uma dose baixa de ritonavir)</i>		
Indinavir	A utilização de etravirina em associação com indinavir pode provocar uma diminuição significativa na concentração plasmática de indinavir e perda do seu efeito terapêutico.	Não é recomendada a administração de INTELENCE em associação com indinavir.
<i>Inibidores da protease (IPs) do VIH – Potenciados com dose baixa de ritonavir</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg uma vez por dia	<u>atazanavir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C _{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) C _{máx} ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>etravirina</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C _{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) C _{máx} ↑ 1,30 (1,17-1,44)	A associação de INTELENCE com atazanavir/ritonavir pode ser feita sem ajustes posológicos.

Darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia	<u>darunavir</u> AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C _{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) C _{max} ↔ 1,11 (1,01-1,22) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C _{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) C _{max} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	A associação de INTELENCE e darunavir/ritonavir pode ser feita sem ajustes posológicos (ver secção 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg duas vezes por dia	<u>amprenavir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C _{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) C _{max} ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	O amprenavir/ritonavir e fosamprenavir/ritonavir podem necessitar de uma redução da dose quando administrados em associação com INTELENCE. Pode considerar-se a utilização da solução oral para efetuar a redução da dose.
Lopinavir/ritonavir (comprimido) 400/100 mg duas vezes por dia	<u>lopinavir</u> AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C _{min} ↓ 0,80 (0,73-0,88) C _{max} ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C _{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) C _{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	A associação de INTELENCE e lopinavir/ritonavir pode ser feita sem ajustes posológicos.
Saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg duas vezes por dia	<u>saquinavir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C _{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) C _{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C _{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	A associação de INTELENCE com saquinavir/ritonavir pode ser feita sem ajustes posológicos.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg duas vezes por dia	<u>tipranavir</u> AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C _{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) C _{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C _{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C _{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Não é recomendada a administração de tipranavir/ritonavir em associação com INTELENCE (ver secção 4.4).
<i>IPs do VIH – Potenciados com cobicistate</i>		
Atazanavir/cobicistate Darunavir/cobicistate	Não foi estudado. A administração de etravirina em associação com atazanavir/cobicistate ou darunavir/cobicistate pode diminuir as concentrações plasmáticas do IP e/ou do cobicistate, o que pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.	Não é recomendada a administração de INTELENCE em associação com atazanavir/cobicistate ou darunavir/cobicistate.

<i>Antagonistas dos recetores CCR5</i>		
Maraviroc 300 mg duas vezes por dia Maraviroc/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg duas vezes por dia	<u>maraviroc</u> AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C_{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) C_{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C_{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) C_{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>maraviroc*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57-3,74) C_{min} ↑ 5,27 (4,51-6,15) C_{max} ↑ 1,77 (1,20-2,60) * comparado com maraviroc 150 mg duas vezes por dia.	A dose recomendada de maraviroc quando associado com INTELENCE e um IP é de 150 mg, duas vezes por dia, exceto para o fosamprenavir/ritonavir, o qual não é recomendado com maraviroc. Não é necessário qualquer ajuste posológico para INTELENCE. Ver secção 4.4.
<i>Inibidores da Fusão</i>		
Enfuvirtida 90 mg duas vezes por dia	<u>etravirina*</u> AUC ↔^a C_{0h} ↔^a As concentrações de enfuvirtida não foram estudadas e não é esperado qualquer efeito. * com base nas análises farmacocinéticas populacionais	Não é esperada qualquer interação tanto para INTELENCE como para a enfuvirtida, quando associados.
<i>Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase</i>		
Dolutegravir 50 mg uma vez por dia	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C_{min} ↓ 0,12 (0,09-0,16) C_{max} ↓ 0,48 (0,43-0,54) <u>etravirina</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a	A etravirina reduziu significativamente as concentrações plasmáticas de dolutegravir. O efeito da etravirina sobre as concentrações plasmáticas de dolutegravir foi mitigado pela coadministração de darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir, e é expectável que seja mitigado pelo atazanavir/ritonavir. O INTELENCE só deve ser utilizado com dolutegravir, quando coadministrado com atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir. Esta associação pode ser utilizada sem ajuste de dose.
Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg uma vez por dia + 600/100 mg duas vezes por dia	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C_{min} ↓ 0,63 (0,52-0,77) C_{max} ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>etravirina</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a	
Dolutegravir + Lopinavir/ritonavir 50 mg uma vez por dia + 400/100 mg duas vezes por dia	<u>dolutegravir</u> AUC ↔ 1,11 (1,02-1,20) C_{min} ↑ 1,28 (1,13-1,45) C_{max} ↔ 1,07 (1,02-1,13) <u>etravirina</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a	
Raltegravir 400 mg duas vezes por dia	<u>raltegravir</u> AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C_{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) C_{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C_{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) C_{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	

ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina 0,5 mg dose individual	<u>digoxina</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C _{min} NR C _{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	A associação de INTELENCE com digoxina pode ser feita sem ajustes posológicos. Recomenda-se que sejam monitorizados os níveis de digoxina quando a digoxina é administrada em associação com INTELENCE.
Amiodarona Bepridilo Disopiramida Flecainida Lidocaína (sistémica) Mexiletina Propafenona Quinidina	Não foi estudado. INTELENCE poderá reduzir as concentrações plasmáticas destes antiarrítmicos.	Devem ser tomadas precauções, sendo também recomendada a monitorização da concentração terapêutica, se disponível, para antiarrítmicos quando administrados em associação com INTELENCE.
ANTIBIÓTICOS		
Azitromicina	Não foi estudado. Com base na via de eliminação biliar da azitromicina, não é esperada qualquer interação medicamentosa entre a azitromicina e INTELENCE.	A associação de INTELENCE e azitromicina pode ser feita sem ajustes posológicos.
Claritromicina 500 mg duas vezes por dia	<u>claritromicina</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-hidroxi- claritromicina</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>etravirina</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C _{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C _{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	A exposição à claritromicina foi reduzida pela etravirina; no entanto, as concentrações do metabolito ativo, 14-hidroxi-claritromicina, foram aumentadas. Devido ao facto de a 14-hidroxi-claritromicina apresentar uma atividade reduzida contra o complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), a atividade global contra este agente patogénico pode ser alterada; desse modo as alternativas à claritromicina, devem ser consideradas para o tratamento do MAC.
ANTICOAGULANTES		
Varfarina	Não foi estudado. A etravirina poderá aumentar as concentrações plasmáticas da varfarina.	Recomenda-se monitorização do Quociente Internacional Normalizado (INR) quando a varfarina é associada ao INTELENCE.
ANTICONVULSIONANTES		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Não foi estudado. A carbamazepina, o fenobarbital e a fenitoína poderão diminuir as concentrações plasmáticas da etravirina.	Associação não recomendada.
ANTIFÚNGICOS		
Fluconazol 200 mg uma vez de manhã	<u>fluconazol</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>etravirina</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 pode ser utilizado em associação com fluconazol sem ajustes posológicos.

Itraconazol Cetoconazol Posaconazol	Não foi estudado. O <u>posaconazol</u> , um inibidor potente do CYP3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas da etravirina. O <u>itraconazol</u> e o <u>cetoconazol</u> são inibidores potentes, bem como, substratos do CYP3A4. A utilização sistêmica de itraconazol ou cetoconazol em associação com etravirina, pode aumentar as concentrações plasmáticas de etravirina. Simultaneamente, as concentrações plasmáticas de itraconazol ou cetoconazol podem diminuir devido à etravirina.	A associação de INTELENCE com estes antifúngicos pode ser feita sem ajustes posológicos.
Voriconazol 200 mg duas vezes por dia	<u>voriconazol</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>etravirina</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 pode ser utilizado em associação com voriconazol sem ajustes posológicos.
ANTIMALÁRICOS		
Arteméter/ Lumefantrina 80/480 mg, 6 doses em 0, 8, 24, 36, 48 e 60 horas	<u>arteméter</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>dihidroartemisinina</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>lumefantrina</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>etravirina</u> AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C _{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C _{max} ↔ 1,11 (1,06-1,17)	A monitorização rigorosa da resposta antimalárica é necessária com a coadministração de INTELENCE e arteméter / lumefantrina porque uma diminuição significativa da exposição de arteméter e seu metabolito ativo, dihidroartemisinina pode resultar na diminuição da eficácia contra a malária. Nenhum ajuste de dose é necessário para INTELENCE.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina Rifapentina	Não foi estudado. A rifampicina e rifapentina, podem causar diminuição nas concentrações plasmáticas de etravirina. INTELENCE deve ser utilizado em associação com um IP potenciado. A utilização de rifampicina é contraindicada em associação com IPs potenciados.	Esta associação não é recomendada.

Rifabutina 300 mg uma vez por dia	Em associação com um IP potenciado: Não foi realizado nenhum estudo de interação. Com base nos dados disponíveis, pode ser esperada uma diminuição na exposição à etravirina, enquanto podem ser esperados aumentos na exposição à rifabutina e, especialmente à 25-O-desacetil-rifabutina. Não associada a um IP potenciado (fora das indicações recomendadas para a etravirina): <u>rifabutina</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C_{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) C_{máx} ↓ 0,90 (0,78-1,03) <u>25-O-desacetil- rifabutina</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C_{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) C_{máx} ↓ 0,85 (0,72-1,00) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C_{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) C_{máx} ↓ 0,63 (0,53-0,74)	A associação de INTELENCE com um IP potenciado e rifabutina deve ser feita com precaução devido ao risco de diminuição na exposição à etravirina e ao risco de aumento nas exposições à rifabutina e à 25-O-desacetil-rifabutina. É recomendada a monitorização cuidadosa da resposta virológica e de reações adversas relacionadas com a rifabutina. Para ajustes posológicos da rifabutina, por favor consulte a informação de produto do IP potenciado associado.
BENZODIAZEPINAS		
Diazepam	Não foi estudado, a etravirina poderá aumentar as concentrações plasmáticas de diazepam.	Deve ser considerada alternativa ao diazepam.
CORTICOSTEROIDES		
Dexametasona (sistémica)	Não foi estudado. A dexametasona poderá diminuir as concentrações plasmáticas de etravirina.	A dexametasona sistémica deve ser utilizada com precaução ou devem ser consideradas alternativas, especialmente na utilização a longo prazo.
CONTRACETIVOS À BASE DE ESTROGÉNIO		
Etinilestradiol 0,035 mg uma vez por dia Noretindrona 1 mg uma vez por dia	<u>etinilestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C _{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) C _{máx} ↑ 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 _{máx} ↔ 1,05 (0,98-1,12) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{máx} ↔ ^a	A associação de contraceptivos à base de estrogénio e/ou progesterona com INTELENCE pode ser feita sem ajuste posológico.
ANTIVÍRICOS DE AÇÃO DIRETA NO VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)		
Ribavirina	Não foi estudado, mas com base na via da eliminação renal da ribavirina, não são esperadas interações medicamentosas.	A associação de INTELENCE e ribavirina pode ser feita sem ajustes posológicos.
Daclatasvir	Não foi estudado. A administração de etravirina em associação com daclatasvir pode reduzir as concentrações de daclatasvir.	Não é recomendada a administração de INTELENCE em associação com daclatasvir.
Elbasvir/grazoprevir	Não foi estudado. A administração de etravirina em associação com elbasvir/grazoprevir pode reduzir as concentrações de elbasvir e de grazoprevir, conduzindo a uma redução do efeito terapêutico de elbasvir/grazoprevir.	A administração em associação é contraindicada (ver secção 4.3).

PREPARAÇÕES À BASE DE PLANTAS		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Não foi estudado. O hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) poderá causar diminuição nas concentrações plasmáticas de etravirina.	Esta associação não é recomendada.
INIBIDORES DA HMG-COA REDUTASE		
Atorvastatina 40 mg uma vez por dia	atorvastatina AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C _{min} NR C _{máx} ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-hidroxi-atorvastatina</u> AUC ↑ 1,27(1,19-1,36) C _{min} NR C _{máx} ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{máx} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	A associação de INTELENCE com atorvastatina pode ser feita sem qualquer ajuste posológico, no entanto, a dose de atorvastatina pode necessitar de ser alterada com base na resposta clínica.
Fluvastatina Lovastatina Pravastatina Rosuvastatina Sinvastatina	Não foi estudado. Não é esperada qualquer interação entre a pravastatina e a etravirina. A lovastatina, <u>rosuvastatina</u> e <u>sinvastatina</u> são substratos do CYP3A4 e a sua associação com a etravirina pode dar origem a concentrações plasmáticas reduzidas do inibidor da HMG-CoA redutase. A <u>fluvastatina</u> e a <u>rosuvastatina</u> são metabolizadas pelo CYP2C9, sendo que a sua associação com a etravirina pode resultar em concentrações plasmáticas elevadas do inibidor da HMG-CoA redutase.	Poderá ser necessário o ajuste posológico destes inibidores da HMG-CoA redutase.
ANTAGONISTAS DO RECEPTOR-H ₂		
Ranitidina 150 mg duas vezes por dia	<u>etravirina</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C _{min} NR C _{máx} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE pode ser associado a antagonistas do receptor H ₂ sem ajustes posológicos.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina Sirolímus Tacrolímus	Não foi estudado. A etravirina poderá diminuir as concentrações plasmáticas de ciclosporina, sirolímus e tacrolímus.	A administração em associação com imunossuppressores sistêmicos deve ser efetuada com precaução, pois as concentrações plasmáticas da ciclosporina, sirolímus e tacrolímus podem ser afetadas quando associados com INTELENCE.
OPIÁCEOS		
Metadona Dose individual entre 60 mg e 130 mg uma vez por dia	<u>R(-) metadona</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{máx} ↔ 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 _{máx} ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{máx} ↔ ^a	Não foram necessárias alterações posológicas da metadona com base no estado clínico durante ou após o período de associação com INTELENCE.

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil 50 mg, dose única Tadalafil Vardenafil	<u>sildenafil</u> AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C _{min} NR C _{máx} ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-desmetil-sildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C _{min} NR C _{máx} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	A administração de inibidores da PDE-5 em associação com INTELENCE pode requerer um ajuste posológico do inibidor PDE-5, de forma a obter-se o efeito clínico desejado.
INIBIDORES DA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA		
Clopidogrel	Os dados <i>in vitro</i> mostram que a etravirina tem propriedades inibitórias sobre o CYP2C19. Através da inibição do CYP2C19, é possível que a etravirina possa inibir o metabolismo do clopidogrel para o seu metabolito ativo <i>in vivo</i> . A relevância clínica desta interação ainda não foi demonstrada.	Como precaução, não é recomendado o uso concomitante de etravirina e clopidogrel.
INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES		
Omeprazol 40 mg uma vez por dia	<u>etravirina</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C _{min} NR C _{máx} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE pode ser associado com inibidores da bomba de prótons sem ajustes posológicos.
INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (SSRIS)		
Paroxetina 20 mg uma vez por dia	<u>paroxetina</u> AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C _{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) C _{máx} ↔ 1,06 (0,95-1,20) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) C _{máx} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE pode ser associado com paroxetina sem ajustes posológicos.

^a Comparação baseada no controlo histórico.

^b O estudo foi realizado com 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato uma vez por dia

Nota: Nos estudos de interação farmacológica, foram utilizadas diferentes formulações e/ou doses de etravirina que originaram exposições semelhantes, pelo que as interações relevantes para uma formulação são relevantes para a outra.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram efetuados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Regra geral, quando se decide utilizar medicamentos antirretrovirais para o tratamento da infeção pelo VIH nas mulheres grávidas e consequentemente para reduzir o risco de transmissão vertical do VIH para o recém-nascido, os resultados em animais, bem como a experiência clínica nas mulheres grávidas deverão ser tidos em consideração para caracterizar a segurança para o feto.

A transferência placentária foi verificada em ratos fêmea grávidas, mas desconhece-se se a transferência placentária de etravirina, também ocorre em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Baseado nos resultados em animais, o risco de mal formação em humanos é improvável. Os resultados clínicos não levantam questões de segurança, mas são muito limitados.

Amamentação

A etravirina é excretada no leite humano.

Devido ao potencial de acontecimentos adversos em lactentes, as mulheres devem ser aconselhadas a não amamentar se estiverem a receber tratamento com INTELENCE. Recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem de modo a evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em seres humanos sobre o efeito da etravirina na fertilidade. Não foi demonstrado qualquer efeito de etravirina sobre o acasalamento ou fertilidade no rato (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de INTELENCE sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Não foram realizados estudos sobre os efeitos de INTELENCE sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Foram notificadas reações adversas, tais como, sonolência e vertigens em doentes em tratamento com etravirina e devem ser consideradas quando se avalia a capacidade do doente para conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas para a etravirina mais frequentes (incidência $\geq 10\%$) de todas as intensidades foram erupção cutânea, diarreia, náuseas e cefaleias. Nos estudos de fase III, as taxas de descontinuação devido a qualquer reação adversa foram de 7,2% nos doentes a tomar etravirina. A reação adversa que mais frequentemente causou descontinuação foi a erupção cutânea.

Resumo em tabela das reações adversas

As reações adversas notificadas em doentes tratados com etravirina encontram-se resumidas na Tabela 3. As reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgãos (CSO) e frequência. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$).

Tabela 3: Reações adversas observadas com etravirina em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização

Classe de Sistema de Órgãos (CSO)	Categoria de frequência	Reação Adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	frequentes	trombocitopenia, anemia, diminuição dos neutrófilos
	pouco frequentes	diminuição da contagem de glóbulos brancos
Doenças do sistema imunitário	frequentes	hipersensibilidade ao fármaco
	pouco frequentes	síndrome de reativação imunológica
Doenças do metabolismo e da nutrição	frequentes	diabetes mellitus, hiperglicemia, hipercolesterolemia, aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia, anorexia
Perturbações do foro psiquiátrico	frequentes	ansiedade, insónia, perturbações do sono
	pouco frequentes	estado confusional, desorientação, pesadelos, nervosismo, sonhos anormais
Doenças do sistema nervoso	muito frequentes	cefaleia
	frequentes	neuropatia periférica, parestesia, hipoestesia, amnésia, sonolência
	pouco frequentes	convulsão, síncope, tremor, hipersónia, perturbação da atenção
Afeções oculares	frequentes	visão turva

Afeções do ouvido e do labirinto	pouco frequentes	vertigens
Cardiopatias	frequentes	enfarte do miocárdio
	pouco frequentes	fibrilhação auricular, angina de peito
Vasculopatias	frequentes	hipertensão
	raras	acidente vascular cerebral hemorrágico ^a
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	frequentes	dispneia de esforço
	pouco frequentes	broncoespasmo
Doenças gastrointestinais	muito frequentes	diarreia, náuseas
	frequentes	doença de refluxo gastroesofágico, vômitos, dor abdominal, distensão abdominal, flatulência, gastrite, obstipação, xerostomia, estomatite, lipase aumentada, amilase sanguínea aumentada
	pouco frequentes	pancreatite, hematemese, esforço para vomitar
Afeções hepatobiliares	frequentes	alaninaminotransferase (ALT) aumentada, aspartataminotransferase (AST) aumentada
	pouco frequentes	hepatite, esteatose hepática, hepatite citolítica, hepatomegalia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	muito frequentes	exantema
	frequentes	suores noturnos, xerose cutânea, prurigo
	pouco frequentes	edema angioneurótico ^a , edema da face, hiperhidrose
	raras	Síndrome de Stevens-Johnson ^a , eritema multiforme ^a
	muito raras	necrólise epidérmica tóxica ^a , DRESS ^b
Doenças renais e urinárias	frequentes	insuficiência renal, creatinina no sangue aumentada
Doenças dos órgãos genitais e da mama	pouco frequentes	ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	frequentes	fadiga
	pouco frequentes	letargia

^a Estas reações adversas foram observadas em outros ensaios clínicos para além de DUET-1 e DUET-2.

^b Estas reações adversas foram identificadas durante a experiência pós-comercialização com etravirina.

Descrição de reações adversas selecionadas

Erupção cutânea

A erupção cutânea foi mais frequentemente ligeira a moderada, geralmente macular a maculopapular ou eritematosa, ocorreu principalmente na segunda semana de tratamento, e não foi frequente após a semana 4. A erupção cutânea foi maioritariamente autolimitada e geralmente resolveu-se dentro de 1-2 semanas com terapêutica continuada (ver secção 4.4). A incidência de erupção cutânea foi superior em mulheres comparativamente aos homens, no braço da etravirina nos ensaios DUET (foi notificada erupção cutânea $\geq$ grau 2 em 9/60 [15,0%] das mulheres *versus* 51/539 [9,5%] dos homens; foram notificadas descontinuações do tratamento devido a erupções cutâneas em 3/60 [5,0%] das mulheres *versus* 10/539 [1,9%] dos homens) (ver seção 4.4.). Não existiu diferença entre os sexos na gravidade ou descontinuação do tratamento devido a erupção cutânea. Os dados clínicos são limitados e um aumento do risco de reações cutâneas em doentes com antecedentes de reações cutâneas associadas à utilização de Análogos Não-Nucleósidos Inibidores da Transcriptase Reversa (NNRTIs) não pode ser excluído (ver secção 4.4).

Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lipídios e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARVc), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. (ver secção 4.4).

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, em particular em doentes com fatores de risco conhecidos, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada. É desconhecida a sua frequência (ver secção 4.4).

População pediátrica (1 ano até menos de 18 anos de idade)

A avaliação de segurança em crianças e adolescentes é baseada em dois ensaios de braço único. PIANO (TMC125-C213) é um ensaio de Fase II em que 101 doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 com experiência prévia na terapêutica antirretroviral, com 6 anos a menos de 18 anos de idade receberam INTELENCE em associação com outros medicamentos antirretrovirais. TMC125-C234/IMPAACT P1090 é um ensaio de Fase I/II em que 26 doentes pediátricos infetados com VIH-1 com experiência prévia na terapêutica antirretroviral, com 1 ano a menos de 6 anos de idade receberam INTELENCE em associação com outros medicamentos antirretrovirais (ver secção 5.1).

No PIANO e TMC125-C234/IMPAACT P1090, o tipo, frequência e gravidade de reações adversas em doentes pediátricos foram semelhantes às observadas em adultos. No PIANO, a erupção cutânea foi notificada mais frequentemente em mulheres do que em homens (erupção cutânea de grau ≥ 2 foi relatada em 13/64 [20,3%] mulheres versus 2/37 [5,4%] homens; interrupções devido a erupções cutâneas foram notificados em 4/64 [6,3%] mulheres versus 0/37 [0%] homens) (ver secção 4.4). Na maioria das vezes, a erupção cutânea foi ligeira a moderada, de tipo macular/papular, e ocorreu na segunda semana de terapêutica. A erupção cutânea foi principalmente autolimitada e geralmente resolvida numa semana de terapêutica continuada.

Num estudo de coorte pós-comercialização retrospectivo com o objetivo de fundamentar o perfil de segurança a longo prazo da etravirina em crianças e adolescentes infetados pelo VIH-1 a receber etravirina com outros antirretrovirais para VIH-1 (N = 182), o síndrome de Stevens-Johnson foi notificado com uma incidência mais alta (1%) do que o notificado em ensaios clínicos em adultos (< 0,1%).

Outras populações especiais

Doentes coinfetados com o vírus da hepatite B e/ou hepatite C

Na análise agrupada do DUET-1 e DUET-2, a incidência de acontecimentos hepáticos demonstrou tendência para ser mais elevada nos indivíduos coinfetados tratados com etravirina em comparação com os indivíduos coinfetados do grupo placebo. INTELENCE deve ser utilizado com precaução neste grupo de doentes (ver secção 4.4 e 5.2).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Não existem dados relativos à sobredosagem sintomática com etravirina, mas é possível que as reações adversas mais frequentes com etravirina, ou seja, erupção cutânea, diarreia, náuseas, dor de cabeça sejam os sintomas mais comumente detetados. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com etravirina. O tratamento da sobredosagem com INTELENCE consiste em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. Dado que a etravirina se liga fortemente às proteínas, é improvável que a diálise conduza a uma remoção significativa da substância ativa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral para uso sistêmico, inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa, código ATC: J05AG04.

Mecanismo de ação

A etravirina é um inibidor não nucleósido da transcriptase reversa (NNRTI) do VIH-1. A etravirina liga-se diretamente à transcriptase reversa (TR) e bloqueia as atividades ARN-dependentes e ADN-dependentes da DNA polimerase, provocando uma rutura do local catalítico da enzima.

Atividade antiviral *in vitro*

A etravirina apresenta atividade contra o VIH-1 do tipo selvagem nas linhas da célula T e células primárias com valores medianos de CE_{50} entre 0,9 a 5,5 nM. A etravirina demonstra atividade contra os isolados primários do grupo M do VIH-1 (subtipos A, B, C, D, E, F e G) e do grupo O do VIH-1 com valores de CE_{50} entre 0,3 e 1,7 nM e entre 11,5 e 21,7 nM, respetivamente. Apesar da etravirina demonstrar atividade *in vitro* contra o VIH-2 do tipo selvagem com valores medianos de CE_{50} entre 5,7 e 7,2 μ M, o tratamento da infeção por VIH-2 com etravirina não é recomendado, na ausência de dados clínicos. A etravirina retém a atividade contra estirpes virais do VIH-1 resistentes a inibidores nucleósidos da transcriptase reversa e/ou inibidores da protease. Além disso, a etravirina demonstra uma variação na $CE_{50} \leq 3$ contra 60% dos 6.171 isolados clínicos resistentes a NNRTI.

Resistência

A eficácia da etravirina em relação à resistência aos NNRTI a nível basal foi analisada, principalmente com a etravirina em associação com darunavir/ritonavir (DUET-1 e DUET-2). Os inibidores da protease potenciados, como o darunavir/ritonavir, demonstram uma elevada barreira para resistência comparado com outras classes de antirretrovirais. Aplicam-se os limites para a eficácia reduzida com etravirina (> 2 mutações associadas à etravirina no nível basal, ver secção dos resultados clínicos) quando a etravirina é administrada em associação com um inibidor da protease potenciado. Este limite pode ser menor em tratamentos antirretrovirais combinados, que não incluem inibidor da protease potenciado.

Nos ensaios de Fase III, DUET-1 e DUET-2, as mutações que se desenvolveram com mais frequência nos doentes com falência virológica ao regime contendo etravirina foram V108I, V179F, V179I, Y181C e Y181I, que geralmente surgiram num contexto de outras múltiplas mutações associadas a resistência a NNRTI (RAMs). Em todos os outros ensaios realizados com etravirina em doentes infetados por VIH-1 surgiram com mais frequência as seguintes mutações: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C e H221Y.

Resistência cruzada

Após uma falência virológica de um regime com etravirina não é recomendado tratar os doentes com efavirenz e/ou nevirapina.

Experiência e segurança clínicas

Doentes adultos com terapêutica prévia

Estudos principais

A evidência da eficácia de etravirina tem como base os dados de 48 semanas recolhidos a partir de 2 ensaios de Fase III, o DUET-1 e DUET-2. Estes ensaios são idênticos em termos de desenho, tendo sido observada uma eficácia de etravirina semelhante em cada ensaio. Os resultados abaixo são dados agrupados recolhidos de ambos os ensaios.

Características do ensaio

- Desenho: aleatorizado (1:1), em dupla ocultação, controlado com placebo.
- Tratamento: Etravirina vs. placebo, para além de um regime de base (RB) incluindo darunavir/ritonavir (DRV/rtv), N(t)RTIs selecionados pelo investigador e enfuvirtida (ENF) opcional.
- Principais critérios de inclusão:
 - Carga viral plasmática de VIH-1 > 5.000 cópias/ml de ARN do VIH-1 no rastreio
 - 1 ou mais mutações associadas a resistência a NNRTI (RAMs) no rastreio ou provenientes de análises genotípicas anteriores (i.e. resistência anterior)
 - 3 ou mais mutações primárias a IP no rastreio
 - em regime antirretroviral estável durante pelo menos 8 semanas.
- Estratificação: A aleatorização foi estratificada pela intenção de utilização de ENF no RB, utilização prévia de darunavir e carga viral no rastreio.
- A resposta virológica foi definida como sendo a obtenção de uma carga viral não detetável confirmada (< 50 cópias/ml de ARN do VIH-1).

Resumo dos resultados da eficácia

Tabela 4: Dados agrupados de 48 semanas do DUET-1 e do DUET-2

	Etravirina + RB N=599	Placebo + RB N=604	Diferença de tratamento (IC 95%)
<i>Características a nível basal</i>			
Mediana de ARN do VIH-1 plasmático	4,8 log ₁₀ cópias/ml	4,8 log ₁₀ cópias/ml	
Mediana do número de células CD4	99 x 10 ⁶ células/l	109 x 10 ⁶ células/l	
<i>Resultados</i>			
Carga viral indetetável confirmada (< 50 cópias/ml de ARN do VIH-1) ^a n (%)			
Global	363 (60,6%)	240 (39,7%)	20,9% (15,3%; 26,4%) ^d
de novo ENF	109 (71,2%)	93 (58,5%)	12,8% (2,3%; 23,2%) ^f
Não de novo ENF	254 (57,0%)	147 (33,0%)	23,9% (17,6%; 30,3%) ^f
< 400 cópias/ml de ARN do VIH-1 ^a n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%) ^d

Alteração média do ARN do VIH-1 log ₁₀ relativamente ao nível basal (log ₁₀ cópias/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c
Alteração média do número das células CD4 relativamente ao nível basal (x10 ⁶ /l) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Qualquer doença definidora de SIDA e/ou morte n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9%; -0,9%) ^c

^a Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR (TLOVR = Tempo até Perda de Resposta Viroológica).

^b Não-complemento é imputação de insucesso (NC=F).

^c As diferenças no tratamento têm por base a média dos mínimos quadrados do modelo de ANCOVA que inclui os fatores de estratificação. Valor de $P < 0,0001$ para uma diminuição média do ARN do VIH-1; Valor de $P = 0,0006$ para uma alteração média no número de células CD4.

^d Intervalo de confiança para diferenças observadas nas taxas de resposta; valor de $P < 0,0001$ a partir do modelo de regressão logística, incluindo os fatores de estratificação.

^e Intervalo de confiança para diferenças observada nas taxas de resposta; valor de $P = 0,0408$.

^f Intervalo de confiança para diferenças observada nas taxas de resposta; valor de P dos testes de controlo CMH para os fatores de estratificação = 0,0199 para *de novo* e $< 0,0001$ para não *de novo*.

Visto que ocorreu um efeito de interação significativo entre o tratamento e a ENF, a análise primária foi efetuada para 2 estratos de ENF (doentes a reutilizar ou a não utilizar ENF *versus* doentes a utilizar ENF *de novo*). Os resultados da semana 48 da análise agrupada do DUET-1 e DUET-2 demonstraram que o grupo de etravirina foi superior ao grupo de placebo, independentemente da utilização da ENF *de novo* ($p=0,0199$) ou não *de novo* ($p < 0,0001$). Os resultados desta análise (dados da semana 48) por estrato de ENF são apresentados na tabela 4.

Um número significativamente menor de doentes no grupo de etravirina atingiu um objetivo clínico primário (doença definidora de SIDA e/ou morte) quando comparado com o grupo de placebo ($p=0,0408$)

Na tabela 5 é apresentada uma análise das respostas virológicas de subgrupos (definida como uma carga viral < 50 cópias/ml de ARN do VIH-1) na semana 48 de acordo com os níveis basais da carga viral e do número de CD4 a nível basal (dados agrupados de DUET).

Tabela 5: Dados agrupados de DUET-1 e DUET-2

Subgrupos	Proporção de indivíduos com ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml na semana 48	
	Etravirina + RB N=599	Placebo + RB N=604
Nível basal de ARN do VIH-1		
< 30.000 cópias/ml	75,8%	55,7%
≥ 30.000 e < 100.000 cópias/ml	61,2%	38,5%
≥ 100.000 cópias/ml	49,1%	28,1%
Nível basal de número de CD4		
$< 50 \times 10^6/l$	45,1%	21,5%
≥ 50 e $< 200 \times 10^6/l$	65,4%	47,6%
≥ 200 e $< 350 \times 10^6/l$	73,9%	52,0%
$\geq 350 \times 10^6/l$	72,4%	50,8%

Nota: Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR (TLOVR = Tempo até Perda de Resposta Viroológica)

Genótipo ou fenótipo a nível basal e análises dos resultados virológicos

No DUET-1 e DUET-2, a presença a nível basal de 3 ou mais das seguintes mutações: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A e G190S (RAMs para

a etravirina) foi associada a uma diminuição da resposta virológica a etravirina (ver tabela 6). Estas mutações individuais ocorreram na presença de outras RAMs aos NNRTI. A V179F nunca esteve presente sem a Y181C.

As conclusões quanto à relevância de algumas mutações ou padrões de mutações podem ser alteradas com dados adicionais, sendo recomendado que sejam sempre consultados sistemas de interpretação atuais para análise dos resultados do teste de resistência.

Tabela 6: Proporção de indivíduos com ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml na semana 48 por número de RAMs para a etravirina, no nível basal, na população excluída por falência não virológica nos ensaios DUET-1 e DUET-2 agrupados.

Número basal de RAMs a etravirina *	Grupos com etravirina N=549	
	ENF Reutilizada/não utilizada	ENF <i>de novo</i>
Todos os intervalos	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)
	Grupos com Placebo N=569	
Todos os intervalos	37,1% (147/396)	64,1% (93/145)

* RAMs para a etravirina = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S

Nota: todos os doentes nos ensaios DUET receberam um regime de base que consistiu em darunavir/rtv, NRTIs selecionados pelo investigador e enfuvirtida opcional.

A presença da K103N isolada, que foi a mutação associada aos NNRTI mais prevalente a nível basal nos DUET-1 e DUET-2, não foi identificada como sendo uma mutação associada a resistência a etravirina. Para além disso, a presença desta mutação isolada não afetou a resposta no grupo com etravirina. São necessários dados adicionais para concluir a influência da K103N quando associada com outras mutações de NNRTIs.

Os dados dos estudos DUET sugerem que a variação (FC) basal da CE₅₀ da etravirina foi um fator preditivo do resultado virológico, com diminuição gradual das respostas observadas acima de FC 3 e FC 13.

Estes subgrupos de FC basal da etravirina são baseados nas populações de doentes selecionadas do DUET-1 e DUET-2 e não devem ser consideradas como representativas de quebra de suscetibilidade clínica definitiva a etravirina.

Comparação direta exploratória com inibidor da protease em doentes sem experiência prévia na terapêutica com inibidores da protease (ensaio TMC125-C227)

O TMC125-C227 foi um ensaio exploratório, aleatorizado, aberto e com controlo ativo, que investigou a eficácia e segurança de etravirina num regime de tratamento, que não se encontra aprovado com a presente indicação. No estudo TMC125-C227, a etravirina (N=59) foi administrado com 2 NRTIs selecionados pelo investigador (ou seja, sem um IP potenciado com ritonavir) e comparado com uma combinação selecionada pelo investigador de um IP com 2 NRTIs (N=57). A população do ensaio incluiu doentes sem experiência prévia na terapêutica com IP e com experiência prévia na terapêutica com NNRTI, com evidência de resistência a NNRTI.

Na semana 12, a resposta virológica foi superior no grupo de controlo com IP (-2,2 log₁₀ cópias/ml relativamente ao nível basal; n=53) quando comparado como grupo com etravirina (-1,4 log₁₀ cópias/ml relativamente ao nível basal; n=40). Esta diferença entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa.

Com base nestes resultados do ensaio, não se recomenda a utilização de etravirina em associação apenas com N(t)RTIs em doentes que tenham apresentado uma falência virológica prévia a regimes contendo um NNRTI- e N(t)RTI.

População pediátrica

Tratamento de doentes pediátricos com experiência terapêutica (6 anos até menos de 18 anos de idade)

PIANO é um estudo de Fase II, de braço único, que avalia a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de etravirina em 101 doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 com experiência prévia na terapêutica antirretroviral, com seis anos a menos de 18 anos de idade e com peso corporal mínimo de 16 kg. O estudo envolveu doentes em regime de tratamento antirretroviral estável mas em falência virológica, com carga viral plasmática ≥ 500 cópias / ml de ARN do VIH-1. Foi exigida sensibilidade do vírus a etravirina no rastreio.

O valor mediano inicial do ARN do VIH-1 no plasma foi de 3,9 $\log_{10}$ cópias/ml, sendo a mediana da contagem de células CD4 de 385 x 10⁶ células/l.

Tabela 7: Respostas virológicas (ITT-TLOVR), alteração dos valores basais da carga viral $\log_{10}$ (NC = F), e alteração dos valores basais da contagem e percentagem de células CD4 (NC = F) na semana 24 no estudo TMC125-C213 e nos estudos agrupados DUET

Estudo Idade do rastreio Grupo de tratamento	TMC125-C213 6 a < 12 anos ETR N=41	TMC125-C213 12 a < 18 anos ETR N=60	TMC125-C213 6 a < 18 anos ETR N=101	Estudos agrupados DUET ≥ 18 anos ETR N=599
Parâmetros virológicos				
Carga viral < 50 cópias/ml na semana 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Carga viral < 400 cópias/ml na semana 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
$\log_{10} \geq 1$ diminuição desde o valor basal na semana 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Alteração desde o valor basal da carga viral $\log_{10}$ (cópias/ml) na semana 24, média (SE) e mediana (intervalo)	-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)
Parâmetros Imunológicos				
Alteração desde o valor basal da contagem de células CD4 (x 10 ⁶ células/l), média (SE) e mediana (intervalo)	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)
Alteração desde o valor basal da percentagem de células CD4, mediana (intervalo)	4% (-9; 20)	3% (-4; 14)	4% (-9; 20)	3% (-7; 23)

N = número de indivíduos com dados; n = número de observações

Na semana 48, 53,5% de todas as crianças tiveram uma carga viral indetetável confirmada <50 cópias/ml de ARN do VIH- 1, de acordo com o algoritmo TLOVR. A proporção de doentes pediátricos com <400 cópias / ml de ARN do VIH-1 foi de 63,4%. Até à semana 48, a alteração média no plasma de ARN do VIH-1 desde o valor basal foi de -1,53 $\log_{10}$ cópias/ml, e o aumento da média da contagem de células CD4 desde os níveis basais foi de 156 x 10⁶ células/l.

Doentes pediátricos com experiência terapêutica prévia (1 ano até menos de 6 anos de idade)

TMC125-C234/IMPAACT P1090 é um ensaio de Fase I/II que avalia a farmacocinética, a segurança, a tolerabilidade e a eficácia de INTELENCE em 20 doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 com experiência prévia na terapêutica antirretroviral, com 2 anos a menos de 6 anos de idade (Coorte I) e

6 doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 com experiência prévia na terapêutica antirretroviral, com 1 ano a menos de 2 anos de idade (Coorte II). Nenhum doente foi incluído na Coorte III (≥ 2 meses a < 1 ano). O estudo incluiu doentes em falência virológica no regime de tratamento antirretroviral durante pelo menos 8 semanas ou numa interrupção de tratamento de pelo menos 4 semanas com um histórico de falência virológica durante um regime antirretroviral, com uma carga viral plasmática confirmada superior a 1.000 cópias/ml de ARN do VIH-1 e sem evidência de resistência fenotípica à etravirina no rastreio.

A Tabela 8 resume os resultados da resposta virológica para o estudo TMC125-C234/IMPAACT P1090.

Tabela 8: Respostas virológicas (ITT-FDA Snapshot*) na semana 48 no Estudo TMC125-C234 /IMPAACT P1090

	Coorte I ≥ 2 a < 6 anos (N = 20)	Coorte II ≥ 1 a < 2 anos (N = 6)
Nível basal		
ARN do HIV-1 plasmático	4,4 log ₁₀ cópias/ml	4,4 log ₁₀ cópias/ml
Mediana da contagem de células CD4+ Valor basal mediano da percentagem de CD4+	817,5 $\times 10^6$ células/l (27,6%)	1.491,5 $\times 10^6$ células/l (26,9%)
Semana 48		
Resposta virológica (carga viral plasmática < 400 cópias/ml de ARN do VIH-1)	16/20 (80,0%)	1/6 (16,7%)
Alteração mediana no plasma de ARN do VIH-1 desde o valor basal à semana 48	-2,31 log ₁₀ cópias/ml	-0,665 log ₁₀ cópias/ml
Mediana do número de células CD4+ desde o valor basal	298,5 $\times 10^6$ células/l (5,15%)	0 $\times 10^6$ células/l (-2,2%)

N = número de indivíduos por grupo de tratamento.

* Abordagem Snapshot Intenção-de-tratar-FDA.

As análises de subgrupos demonstraram que para os indivíduos com 2 anos a menos de 6 anos de idade, a resposta virológica [ARN VIH < 400 cópias/ml] foi 100% [6/6] para indivíduos que engoliram o comprimido inteiro de etravirina, 100% [4/4] para indivíduos que tomaram uma associação de etravirina dispersa em líquido e etravirina em comprimido inteiro e 60% [6/10] para indivíduos que tomaram etravirina dispersa em líquido. Dos 4 indivíduos que não demonstraram resposta virológica e tomaram etravirina dispersa em líquido, 3 demonstraram falência virológica e tiveram problemas de adesão, e um descontinuou antes da Semana 48 por razões de segurança.

De acordo com a decisão do plano de investigação pediátrico (PIP) na indicação aprovada a Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com INTELENCE num ou mais subgrupos da população pediátrica na infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Gravidez e pós-parto

A etravirina (200 mg duas vezes por dia), avaliado em combinação com outros medicamentos antirretrovirais num estudo com 15 mulheres grávidas durante o segundo e o terceiro trimestre de gravidez e pós-parto, demonstrou que a exposição total da etravirina foi geralmente mais elevada durante a gravidez em comparação com o pós-parto, e não tanto para a exposição da etravirina livre (ver secção 5.2). Não foram identificados neste estudo novos acontecimentos de segurança clinicamente relevantes nas mães ou nos recém-nascidos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas da etravirina foram avaliadas em adultos saudáveis e em doentes adultos e pediátricos infectados por VIH-1 com experiência prévia na terapêutica. A exposição à etravirina foi menor (35-50%) nos doentes infectados por VIH-1 do que nos indivíduos saudáveis.

Tabela 9: Farmacocinética de população estimada de indivíduos adultos infectados pelo VIH-1 a receber etravirina 200 mg duas vezes por dia (dados integrados dos estudos de Fase III à semana 48)*

Parâmetro	Etravirina 200 mg duas vezes por dia N = 575
AUC _{12h} (ng•h/ml)	
Média geométrica ± Desvio Padrão	4,522 ± 4,710
Mediana (Intervalo)	4,380 (458 - 59,084)
C _{0h} (ng/ml)	
Média geométrica ± Desvio Padrão	297 ± 391
Mediana (Intervalo)	298 (2 - 4,852)

* Todos os indivíduos infectados pelo VIH- 1 recrutados nos ensaio clínicos de Fase III receberam darunavir / ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia como parte de seu regime terapêutico. Portanto, os parâmetros farmacocinéticos estimados na tabela refletem reduções nos parâmetros farmacocinéticos da etravirina devido a coadministração de etravirina com darunavir / ritonavir.

Nota: A mediana da proteína de ligação ajustada EC50 para as células MT4 infectadas *in vitro* com VIH 1/IIIB = 4 ng / ml.

Absorção

Não se encontra disponível uma formulação intravenosa de etravirina, pelo que a biodisponibilidade absoluta de etravirina é desconhecida. Após administração oral com alimentos, a concentração plasmática máxima da etravirina é geralmente alcançada em 4 horas.

Nos indivíduos saudáveis, a absorção da etravirina não é afetada pela administração concomitante de ranitidina ou omeprazol orais, medicamentos que aumentam o pH gástrico.

Efeito dos alimentos na absorção

A exposição sistémica (AUC) à etravirina diminuiu em cerca de 50% quando etravirina foi administrada em condições de jejum, quando comparado com a administração após a refeição. Desse modo, INTELENCE deve ser tomado após a refeição.

Distribuição

A etravirina apresenta uma ligação de, aproximadamente, 99,9% às proteínas plasmáticas, primariamente à albumina (99,6%) e à glicoproteína ácida $\alpha 1$ (97,66%-99,02%) *in vitro*. A distribuição da etravirina em compartimentos para além do plasma (por ex. fluído cerebrospinal, secreções do trato genital) não foi avaliada em seres humanos.

Biotransformação

As experiências *in vitro* com microsomas do fígado humano (MFH) indicam que a etravirina passa primariamente por um metabolismo oxidativo através do sistema hepático do citocromo CYP450 (CYP3A) e, em menor grau, pela família CYP2C, seguido de glucoronidação.

Eliminação

Após administração de uma dose de etravirina marcada radioativamente com ^{14}C , 93,7% e 1,2% da dose administrada de etravirina- ^{14}C pode ser recolhida nas fezes e urina, respetivamente. A etravirina não alterada presente nas fezes correspondeu a 81,2% a 86,4% da dose administrada. É provável que a etravirina não alterada nas fezes seja fármaco não absorvido. A etravirina não alterada não foi detetada na urina. A semivida de eliminação terminal foi de, aproximadamente, 30 a 40 horas.

Populações especiais

População pediátrica (1 ano até menos de 18 anos de idade)

A farmacocinética da etravirina em 122 doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 com experiência prévia na terapêutica antirretroviral, com 1 ano a menos de 18 anos de idade, mostrou que as doses baseadas no peso corporal administradas resultaram numa exposição da etravirina comparável à dos adultos que receberam 200 mg de etravirina duas vezes por dia (ver secções 4.2 e 5.2). A farmacocinética de população estimada para a AUC_{12h} e C_{0h} de etravirina está resumida na tabela abaixo.

Tabela 10: Parâmetros de farmacocinética para a etravirina em doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 com experiência prévia na terapêutica antirretroviral, com 1 ano a menos de 18 anos de idade (TMC125-C234/IMPAACT P1090 [análise de 48 semanas, farmacocinética intensiva] e PIANO [análise de 48 semanas, população farmacocinética])

Faixa etária (anos)	≥ 1 ano a < 2 anos (Coorte II)	≥ 2 anos a < 6 anos (Coorte I)	6 anos a < 18 anos
Parâmetro	Etravirina N = 6	Etravirina N = 15	Etravirina N = 101
AUC_{12h} (ng•h/ml)			
Média geométrica ± Desvio Padrão	3,328 ± 3,138	3,824 ± 3,613	3,729 ± 4,305
Mediana (Intervalo)	3,390 (1,148 - 9,989)	3,709 (1,221 - 12,999)	4,560 (62 – 28,865)
C_{0h} (ng/ml)			
Média geométrica ± Desvio Padrão	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
Mediana (Intervalo)	147 (0 ^a - 503)	180 (54 - 908)	287 (2 – 2,276)

^a Um indivíduo na Coorte II teve concentrações pré-dose de etravirina abaixo do limite de deteção na visita de farmacocinética intensiva.

Idosos

A análise da farmacocinética da população em doentes infetados por VIH demonstrou que a farmacocinética da etravirina não é consideravelmente diferente no intervalo de idades (18 a 77 anos) avaliado, que inclui 6 indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos (ver secções 4.2 e 4.4).

Género

Não foi observada qualquer diferença farmacocinética significativa entre homens e mulheres. Foi incluído no estudo um número limitado de mulheres.

Raça

As análises da farmacocinética da população da etravirina em doentes infetados por VIH não indicaram uma diferença aparente em termos de exposição à etravirina entre indivíduos caucasianos, hispânicos e de raça negra. A farmacocinética noutras raças não foi suficientemente avaliada.

Compromisso hepático

A etravirina é primariamente metabolizada e eliminada pelo fígado. Num estudo que comparou 8 doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) com 8 controlos emparelhados e 8 doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) com 8 controlos emparelhados, a disponibilidade farmacocinética de dose múltipla da etravirina não foi alterada em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado.

No entanto, as concentrações de etravirina não ligada, não foram avaliadas. É esperado um aumento da exposição da etravirina não ligada. Não é sugerido qualquer ajuste posológico, mas deve ter-se precaução na administração em doentes com compromisso hepático moderado. INTELENCE não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) e, como tal, não é recomendado (ver secções 4.2 e 4.4).

Coinfeção pelo vírus da hepatite B e/ou hepatite C

As análises da farmacocinética da população dos ensaios DUET-1 e DUET-2 demonstraram uma depuração reduzida (podendo potencialmente levar a um aumento da exposição e alteração do perfil de segurança) para a etravirina nos doentes infetados por VIH-1 com coinfeção pelo vírus da hepatite B e/ou hepatite C. Devido aos dados limitados disponíveis em doentes coinfetados com hepatite B e/ou hepatite C, deve ter-se particular precaução quando INTELENCE é utilizado nestes doentes (ver secções 4.4 e 4.8).

Compromisso renal

A farmacocinética da etravirina não foi estudada em doentes com compromisso renal. Os resultados obtidos a partir de um estudo de equilíbrio de massa com etravirina marcada radioactivamente com ^{14}C demonstrou que < 1,2% da dose administrada de etravirina é excretada na urina. Não foi detetado fármaco não alterado na urina, portanto espera-se que o impacto da insuficiência renal sobre a eliminação da etravirina seja mínimo. Dado que a etravirina se liga fortemente às proteínas plasmáticas, é pouco provável que esta seja removida de forma significativa através da hemodiálise ou diálise peritoneal (ver secção 4.2).

Gravidez e pós-parto

O estudo TMC114HIV3015 avaliou a etravirina 200 mg duas vezes por dia em combinação com outros medicamentos antirretrovirais em 15 mulheres grávidas durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez e pós-parto. A exposição total da etravirina após a toma de etravirina 200 mg duas vezes por dia como parte de um regime antirretroviral foi geralmente mais elevada durante a gravidez em comparação com o pós-parto (ver Tabela 11). As diferenças foram menos pronunciadas para a exposição de etravirina livre. Em mulheres a receber etravirina 200 mg duas vezes por dia foram observados valores médios superiores para $C_{\max}$, $\text{AUC}_{12\text{h}}$ e $C_{\min}$ durante a gravidez em comparação com o pós-parto. Durante o 2º e 3º trimestre de gravidez os valores médios destes parâmetros foram comparáveis.

Tabela 11: Resultados da farmacocinética de etravirina total após a administração de etravirina 200 mg duas vezes por dia como parte de um regime antirretroviral durante o 2º trimestre de gravidez, 3º trimestre de gravidez e pós-parto.

Farmacocinética de etravirina Média ± DP (mediana)	Etravirina 200 mg duas vezes por dia pós-parto N = 10	Etravirina 200 mg duas vezes por dia 2º trimestre N = 13	Etravirina 200 mg duas vezes por dia 3º trimestre N = 10^a
$C_{\min}$, ng/ml	269 ± 182 (284)	383 ± 210 (346)	349 ± 103 (371)
$C_{\max}$, ng/ml	569 ± 261 (528)	774 ± 300 (828)	785 ± 238 (694)
$\text{AUC}_{12\text{h}}$, h*ng/ml	5.004 ± 2.521 (5.246)	6.617 ± 2.766 (6.836)	6.846 ± 1.482 (6.028)

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

Cada indivíduo constituiu o seu próprio controlo e, com uma comparação intraindividual, os valores de $C_{\min}$, $C_{\max}$ e $\text{AUC}_{12\text{h}}$ para etravirina total foram 1,2, 1,4 e 1,4 vezes superiores, respetivamente, durante o 2º trimestre de gravidez em comparação com o pós-parto, e 1,1, 1,4 e 1,2 vezes superiores, respetivamente, durante o 3º trimestre de gravidez em comparação com o pós-parto.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicologia animal foram realizados com etravirina em ratinhos, ratos, coelhos e cães. Nos ratinhos, os principais órgãos alvo identificados foram o fígado e o sistema de coagulação. A cardiomiopatia hemorrágica foi apenas observada em ratinhos machos e foi considerada secundária à coagulopatia grave mediada pela via da vitamina K. No rato, os principais órgãos alvo identificados foram o fígado, a tiroide e o sistema de coagulação. A exposição nos ratinhos foi equivalente à exposição humana, ao passo que nos ratos esta foi inferior à exposição clínica com a dose recomendada. No cão, foram observadas alterações no fígado e bexiga através de exposições, aproximadamente, 8 vezes superiores à exposição humana observada com a dose recomendada (200 mg, duas vezes por dia).

Num estudo realizado em ratos, não se verificaram efeitos sobre o acasalamento ou fertilidade com os níveis de exposição equivalentes aos dos seres humanos através da dose clinicamente recomendada. Não ocorreu qualquer teratogenicidade com a etravirina em ratos e coelhos com exposições equivalentes às observadas nos seres humanos através da dose clinicamente recomendada. A etravirina não apresentou qualquer efeito no desenvolvimento das crias durante o aleitamento ou após o desmame com uma exposição materna equivalente à observada através da dose clinicamente recomendada.

A etravirina não foi carcinogénica em ratos e ratinhos machos. Foi observado um aumento na incidência de adenomas hepatocelulares e carcinomas em ratinhos fêmeas. Os acontecimentos observados a nível hepatocelular em ratinhos fêmeas são considerados, no geral, específicos dos roedores e associados a indução enzimática hepática e de relevância limitada para o ser humano. Com as doses de teste mais elevadas, as exposições sistémicas à etravirina (baseadas na AUC) foram 0,6 vezes superior (nos ratinhos) e entre 0,2 e 0,7 vezes superior (nos ratos), comparativamente às observadas no ser humano nas doses terapêuticas recomendadas (200 mg duas vezes por dia). Os estudos *in vitro* e *in vivo* com etravirina não revelaram qualquer evidência de um potencial mutagénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

INTELENCE 25 mg comprimidos

Hipromelose
Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio
Lactose mono-hidratada

INTELENCE 100 mg comprimidos

Hipromelose
Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio
Lactose mono-hidratada

INTELENCE 200 mg comprimidos

Hipromelose
Celulose microcristalina siliciada
Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

INTELENCE 25 mg comprimidos

2 anos.

8 semanas após abertura do frasco.

INTELENCE 100 mg comprimidos

2 anos.

INTELENCE 200 mg comprimidos

2 anos.

6 semanas após abertura do frasco.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade. Não retirar as bolsas que contém o excicante.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

INTELENCE 25 mg comprimidos

O frasco é de plástico de polietileno de alta densidade (PEAD) contendo 120 comprimidos e 2 bolsas excicante, com um fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças.

Cada embalagem contém um frasco.

INTELENCE 100 mg comprimidos

O frasco é de plástico de polietileno de alta densidade (PEAD) contendo 120 comprimidos e 3 bolsas excicantes, com um fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças.

Cada embalagem contém um frasco.

INTELENCE 200 mg comprimidos

O frasco é de plástico de polietileno de alta densidade (PEAD) contendo 60 comprimidos e 3 bolsas excicantes, com um fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças.

Cada embalagem contém um frasco.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os doentes incapazes de engolir o(s) comprimido(s) inteiro(s) podem dispersar o(s) comprimido(s) num copo de água. O doente deve ser aconselhado a fazer o seguinte:

- Colocar o(s) comprimido(s) em 5 ml (uma colher de chá) de água, ou pelo menos de líquido suficiente para cobrir o medicamento,
- Mexer bem até que a água tenha um aspeto leitoso,
- Se desejar, adicionar mais água ou, alternativamente, sumo de laranja ou leite (os doentes não devem colocar os comprimidos em sumo de laranja ou leite sem adição de água em primeiro lugar),
- Beber imediatamente,
- Lavar o copo várias vezes com água, sumo de laranja ou leite e engolir completamente o remanescente de cada lavagem para garantir que o doente toma a dose inteira.

O(s) comprimido(s) INTELENCE disperso(s) em líquido devem ser tomados antes de outros antirretrovirais líquidos que podem necessitar de ser tomados concomitantemente.

O doente e o seu/sua cuidador(a) devem ser instruídos para contactar o médico prescritor se não for capaz de engolir a dose inteira quando dispersa em líquido (ver secção 4.4).

O uso de bebidas quentes (> 40 ° C) ou de bebidas carbonatadas deve ser evitado.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de agosto de 2008
Data da última renovação: 23 de agosto de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM SECUNDÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

INTELENCE 25 mg comprimidos
etravirina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 25 mg de etravirina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

120 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL
Não utilizar após 8 semanas da primeira abertura do frasco.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade. Não retire as bolsas que contém o excicante.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/468/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

intenance 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

INTELENCE 25 mg comprimidos
etravirina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 25 mg de etravirina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

120 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/468/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM SECUNDÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

INTELENCE 100 mg comprimidos
etravirina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de etravirina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

120 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade. Não retire as bolsas que contém o excicante.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/468/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

intenance 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

INTELENCE 100 mg comprimidos
etravirina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de etravirina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

120 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/468/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM SECUNDÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

INTELENCE 200 mg comprimidos
etravirina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de etravirina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL
Não utilizar após 6 semanas da primeira abertura do frasco.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade. Não retire as bolsas que contém o excipiente.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/468/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

intenance 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

INTELENCE 200 mg comprimidos
etravirina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de etravirina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/468/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: informação para o utilizador

INTELENCE 25 mg comprimidos etravirina

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é INTELENCE e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar INTELENCE
3. Como tomar INTELENCE
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar INTELENCE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é INTELENCE e para que é utilizado

INTELENCE contém a substância ativa etravirina. INTELENCE pertence a um grupo de medicamentos anti-VIH denominados inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs).

INTELENCE é um medicamento utilizado para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). INTELENCE atua através da redução da quantidade de VIH no seu corpo. Tal facto irá melhorar o seu sistema imunitário e reduzir o risco de vir a desenvolver doenças relacionadas com a infeção pelo VIH.

INTELENCE é utilizado em associação com outros medicamentos anti-VIH no tratamento de adultos e crianças com 2 ou mais anos de idade, que se encontrem infetados pelo VIH e que utilizaram outros medicamentos anti-VIH anteriormente.

O seu médico irá conversar consigo sobre a combinação de medicamentos mais indicada para si.

2. O que precisa de saber antes de tomar INTELENCE

Não tome INTELENCE

- se tem alergia à etravirina ou a qualquer outro componente do medicamento (indicados na secção 6)
- se estiver a tomar elbasvir/grazoprevir (um medicamento para o tratamento da infeção da hepatite C).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar INTELENCE.

INTELENCE não é uma cura para a infeção pelo VIH. Este faz parte de um tratamento para reduzir a quantidade do vírus que está no sangue.

Idosos

INTELENCE foi utilizado num número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Caso pertença a esta faixa etária, por favor fale com o seu médico sobre a utilização de INTELENCE.

Peso e aumento dos lípidos e glucose no sangue

Durante o tratamento do VIH poderá existir um aumento no peso e nos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte relacionado com a melhoria da saúde e do estilo de vida, e, no caso dos lípidos do sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá examinar estas alterações.

Problemas de ossos

Alguns doentes a tomar associações de medicamentos antirretrovirais podem desenvolver uma doença dos ossos chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada por falta de fornecimento de sangue ao osso). A duração dos tratamentos com medicamentos antirretrovirais em associação, utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, o índice de massa corporal aumentado, entre outros, poderão ser alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais da osteonecrose são rigidez nas articulações, sensação de dor e dores (especialmente da anca, joelho e ombro) e dificuldade nos movimentos. Se tiver algum destes sintomas, informe o seu médico.

Informe o seu médico sobre a sua situação

Assegure-se de que revê os seguintes pontos a seguir referidos e informe o seu médico se algum é aplicável à sua situação.

- Informe o seu médico caso desenvolva **erupção cutânea**. Caso ocorra erupção cutânea, esta surge geralmente logo após o início do tratamento anti-VIH com INTELENCE e desaparece, na maioria das vezes, dentro de 1 a 2 semanas, mesmo com a continuação da utilização do medicamento. Raramente, durante o tratamento com INTELENCE pode ter erupção cutânea grave com bolhas ou descamação da pele, particularmente à volta da boca ou olhos ou reação de hipersensibilidade (reação alérgica incluindo erupção cutânea e febre, mas também inchaço da face, língua ou garganta, dificuldade em respirar ou engolir), que poderá potencialmente colocar a vida em risco. Por favor contacte o seu médico imediatamente se tiver estes sintomas. O seu médico irá aconselhá-lo como lidar com os sintomas e, se INTELENCE tem de ser interrompido. Se tiver interrompido o tratamento devido a uma reação de hipersensibilidade, não deverá reiniciar o tratamento com INTELENCE.
- Informe o seu médico se tem ou teve **problemas de fígado**, incluindo hepatite B e/ou C. O seu médico poderá avaliar o grau de gravidade da sua doença hepática antes de decidir se pode tomar INTELENCE.
- Informe imediatamente o seu médico se apresentar quaisquer **sintomas de infeção**. Alguns doentes com infeção pelo VIH avançada e com antecedentes de uma infeção oportunista, podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação resultantes de uma infeção anterior logo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, que permite ao organismo combater infeções que podem estar presentes sem sintomas óbvios.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças com idade inferior a 2 anos e com peso corporal inferior a 10 kg pois os potenciais benefícios e riscos não foram estabelecidos.

Outros medicamentos e INTELENCE

INTELENCE pode interagir com outros medicamentos. Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Na maioria dos casos, INTELENCE pode ser associado com outros medicamentos anti-VIH pertencentes a outras classes. No entanto, algumas associações não são recomendadas. Noutros casos, poderá ser necessário aumentar a vigilância e/ou alterar a dose do medicamento. Assim, informe sempre o seu médico sobre quais os outros medicamentos anti-VIH que está a tomar. Além disso, é importante que leia com atenção o folheto informativo fornecido com esses medicamentos. Siga, de forma cuidadosa, as instruções dadas pelo seu médico sobre quais os medicamentos que podem ser associados.

Não é recomendada a associação de INTELENCE com qualquer um dos seguintes medicamentos:

- tipranavir/ritonavir, efavirenz, nevirapina, rilpivirina, indinavir, atazanavir/cobicistate, darunavir/cobicistate (medicamentos anti-VIH)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos que previnem as convulsões)
- rifampicina, porque é contraindicada com inibidores da protease potenciados e rifapentina (medicamentos para o tratamento de algumas infeções, tais como a tuberculose)
- produtos que contenham Hipericão (*Hypericum perforatum*) (uma preparação à base de plantas utilizada para a depressão)
- daclatasvir (um medicamento para o tratamento da infeção da hepatite C).

Caso esteja a tomar qualquer um destes medicamentos, solicite aconselhamento ao seu médico.

Os efeitos de INTELENCE ou de outros medicamentos podem ser alterados caso tome INTELENCE em conjunto com qualquer um dos seguintes medicamentos. As doses de certos medicamentos poderão necessitar de ser alteradas, uma vez que os seus efeitos terapêuticos ou indesejáveis poderão ser influenciados quando associados ao INTELENCE. Informe o seu médico se estiver a tomar:

- dolutegravir, maraviroc, amprenavir/ritonavir e fosamprenavir/ritonavir (medicamentos anti-VIH)
- amiodarona, bepridilo, digoxina, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, propafenona e quinidina (medicamentos para o tratamento de determinadas perturbações cardíacas, por ex. batimento cardíaco anormal)
- varfarina (um medicamento utilizado para reduzir a coagulação do sangue). O seu médico terá de verificar o seu sangue
- fluconazol, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol (medicamentos para o tratamento de infeções fúngicas)
- claritromicina, rifabutina (antibióticos)
- arteméter/lumefantrina (um medicamento utilizado no tratamento da malária)
- diazepam (medicamento para o tratamento de dificuldades em dormir e/ou ansiedade)
- dexametasona (um corticosteroide utilizado numa variedade de condições, tais como inflamação e reações alérgicas)
- atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, rosuvastatina, sinvastatina (medicamentos para reduzir o colesterol)
- ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (imunossuppressores – medicamentos utilizados para diminuir a ação do seu sistema imunitário)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (medicamentos para tratar a disfunção erétil e/ou tensão arterial pulmonar elevada)
- clopidogrel (medicamento utilizado para prevenir os coágulos sanguíneos).

Gravidez e aleitamento

Informe imediatamente o seu médico caso se encontre grávida. As mulheres grávidas não devem tomar INTELENCE, exceto se for especificamente indicado pelo médico.

Devido ao potencial de efeitos indesejáveis em lactentes amamentados, é recomendado que as mulheres não amamentem caso estejam a receber tratamento com INTELENCE.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé pelo leite materno. Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se se sentir sonolento ou com tonturas após tomar o medicamento.

INTELENCE contém lactose

Os comprimidos de INTELENCE contêm lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares (lactose), contacte-o antes de tomar este medicamento.

INTELENCE contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar INTELENCE

Tomar este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Utilização em adultos

Outras formas deste medicamento poderão ser mais adequada para adultos.

A dose recomendada de INTELENCE é de 200 mg, duas vezes ao dia.

De manhã, tome dois comprimidos de INTELENCE 100 miligramas, após a refeição.

De noite, tome dois comprimidos de INTELENCE 100 miligramas, após a refeição.

Utilização em crianças e adolescentes com 2 ou mais anos de idade e com peso corporal de pelo menos 10 kg

O médico irá determinar a dose correta com base no peso da criança.

O médico irá informá-lo exatamente quanto INTELENCE a criança deve tomar.

Instruções para tomar INTELENCE para todos os doentes

É importante que tome INTELENCE após a refeição. Se tomar INTELENCE com o estômago vazio, será absorvida apenas metade da quantidade de INTELENCE. Siga o conselho do seu médico sobre o tipo de refeição que deve ser tomada com INTELENCE.

Engula o(s) comprimido(s) de INTELENCE inteiros com a ajuda de um copo com água. Não mastigue o(s) comprimido(s). O comprimido pode ser dividido em duas doses iguais.

Caso não seja capaz de engolir o(s) comprimido(s) de INTELENCE inteiros, pode fazer o seguinte:

- coloque o(s) comprimido(s) em 5 ml (1 colher de chá) de água, ou o suficiente para cobrir o medicamento,
- mexa bem durante cerca de 1 minuto até que a água tenha um aspeto leitoso,
- se desejar, adicione até 30 ml (2 colheres de sopa) mais de água ou, alternativamente, sumo de laranja ou leite (os doentes não devem colocar os comprimidos diretamente em sumo de laranja ou leite),
- beba imediatamente,
- lave o copo várias vezes com água, sumo de laranja ou leite e engula completamente a mistura de cada lavagem para garantir que toma a dose inteira.

Se misturar o(s) comprimido(s) de INTELENCE com um líquido, tome-o primeiro, antes de outros medicamentos líquidos anti-VIH que precise de tomar ao mesmo tempo.

Contacte o seu médico se não for capaz de engolir a dose inteira quando misturada com o líquido.

Se a sua criança necessitar de tomar o(s) comprimido(s) de INTELENCE misturados com um líquido, é muito importante que ele/ela tome a totalidade da dose para que a quantidade correta de medicamento entre no organismo. Se o total da dose não for tomada, o risco de o vírus desenvolver resistência é maior. Contacte o seu médico se a sua criança não é capaz de engolir a totalidade da dose quando misturada com um líquido, pois podem considerar dar outro medicamento para tratar a sua criança.

Não utilize bebidas quentes (40°C e acima) ou bebidas carbonatadas quando estiver a tomar INTELENCE comprimido(s).

Remover a tampa de segurança infantil



O frasco de plástico possui um fecho de segurança infantil devendo ser aberto da seguinte forma:

- Pressione a tampa de enroscar de plástico para baixo rodando-a no sentido contrário aos ponteiros do relógio.
- Retire a tampa desenroscada.

Se tomar mais INTELENCE do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico. Os efeitos indesejáveis mais frequentes de INTELENCE são erupções na pele, diarreia, náuseas e dor de cabeça (ver secção “4. Efeitos indesejáveis possíveis”).

Caso se tenha esquecido de tomar INTELENCE

Caso se recorde **no período até 6 horas após a hora da toma habitual de INTELENCE**, deve tomar os comprimidos, assim que possível. Tome sempre os comprimidos após a refeição. Depois, tome a próxima dose na toma habitual. Caso se recorde **6 horas ou mais após a hora da toma habitual**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar no espaço de 4 horas após a toma de INTELENCE, tome outra dose depois de uma refeição. Se vomitar mais de 4 horas após tomar o medicamento, não necessita de tomar outra dose até à dose que está normalmente programada.

Contacte o seu médico se não tem a certeza sobre o que fazer se se esqueceu de uma dose ou se vomitou.

Não deve parar de tomar INTELENCE sem falar primeiro com o seu médico

A terapêutica para o VIH pode aumentar a sua sensação de bem-estar. Não deixe de tomar INTELENCE ou os seus outros medicamentos anti-VIH mesmo que se sinta melhor, pois ao fazê-lo iria estar a aumentar o risco do vírus desenvolver resistência. Fale primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

A frequência dos efeitos indesejáveis possíveis associados a INTELENCE está listada abaixo.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (afetam mais de 1 em cada 10 pessoas)

- erupção cutânea. A erupção cutânea é geralmente ligeira a moderada. Em situações raras, têm sido notificados casos de erupção cutânea muito graves, que podem colocar a vida em risco. Assim, é importante contactar imediatamente o seu médico caso desenvolva erupção cutânea. O

seu médico irá aconselhá-lo sobre a forma de lidar com os seus sintomas e se deve parar de tomar INTELENCE;

- dor de cabeça;
- diarreia, náuseas.

Efeitos indesejáveis frequentes (afetam até 1 em cada 10 pessoas)

- reações alérgicas (hipersensibilidade);
- diabetes, diminuição do apetite;
- ansiedade, sonolência, insônia, perturbações do sono;
- formiguelo ou dor nas mãos ou pés, dormência, perda de sensibilidade na pele, perda de memória, cansaço;
- visão turva;
- insuficiência nos rins, pressão arterial elevada, ataque cardíaco, falta de ar durante o exercício físico;
- vômitos, azia, dor abdominal, distensão do abdômen, inflamação do estômago, flatulência (gases), prisão de ventre, inflamação da boca, boca seca;
- suores noturnos, comichão, pele seca;
- alterações em alguns valores da contagem de células sanguíneas ou da bioquímica do seu sangue. Estas podem ser observadas nos resultados de exames ao sangue e/ou urina. O seu médico irá explicar-lhas. Por exemplo: baixa contagem de glóbulos vermelhos.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (afetam até 1 em cada 100 pessoas)

- diminuição do número de glóbulos brancos no sangue;
- sintomas de infecção (por exemplo, aumento do volume dos nódulos linfáticos e febre);
- sonhos anormais, confusão, desorientação, nervosismo, pesadelos;
- sonolência, tremores, desmaios, convulsões, perturbação da atenção;
- tonturas, lentidão;
- angina (dor no peito), ritmo cardíaco irregular;
- dificuldade em respirar;
- esforço para vomitar, inflamação do pâncreas, vômito com sangue;
- problemas de fígado, tais como hepatite, aumento do fígado;
- transpiração excessiva, inchaço da face e/ou garganta;
- inchaço nas mamas nos homens.

Efeitos indesejáveis raros (afetam até 1 em 1.000 pessoas)

- acidente vascular cerebral;
- erupção cutânea grave com bolhas ou descamação da pele, particularmente à volta da boca ou olhos; pode ocorrer mais frequentemente em crianças e adolescentes do que em adultos.

Efeitos indesejáveis muito raros (afetam até 1 em 10.000 pessoas)

- reações de hipersensibilidade graves caracterizadas por erupção cutânea acompanhada por febre e inflamação de órgãos, tais como, hepatite.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar INTELENCE

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilizar após 8 semanas da primeira abertura do frasco.

INTELENCE comprimidos deve ser conservado no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade. O frasco contém 2 pequenas bolsas (exsiccantes), para manter os comprimidos secos. Estas bolsas devem ser sempre mantidas no frasco e não devem ser ingeridas. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de INTELENCE

- A substância ativa é a etravirina. Cada comprimido de INTELENCE contém 25 mg de etravirina.
- Os outros componentes são hipromelose, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, croscarmellose sódica, estereato de magnésio e lactose (como mono-hidratada).

Qual o aspeto de INTELENCE e conteúdo da embalagem

Este medicamento apresenta-se como um comprimido oval, sulcado, branco a esbranquiçado, impresso num lado com “TMC”. O comprimido pode ser dividido em duas doses iguais. Um frasco de plástico contendo 120 comprimidos e 2 bolsas com exsiccante para manter os comprimidos secos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

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

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 Latvija
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Folheto informativo: informação para o utilizador

INTELENCE 100 mg comprimidos etravirina

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é INTELENCE e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar INTELENCE
3. Como tomar INTELENCE
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar INTELENCE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é INTELENCE e para que é utilizado

INTELENCE contém a substância ativa etravirina. INTELENCE pertence a um grupo de medicamentos anti-VIH denominados inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs).

INTELENCE é um medicamento utilizado para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). INTELENCE atua através da redução da quantidade de VIH no seu corpo. Tal facto irá melhorar o seu sistema imunitário e reduzir o risco de vir a desenvolver doenças relacionadas com a infeção pelo VIH.

INTELENCE é utilizado em associação com outros medicamentos anti-VIH no tratamento de adultos e crianças com 2 ou mais anos de idade, que se encontrem infetados pelo VIH e que utilizaram outros medicamentos anti-VIH anteriormente.

O seu médico irá conversar consigo sobre a combinação de medicamentos mais indicada para si.

2. O que precisa de saber antes de tomar INTELENCE

Não tome INTELENCE

- se tem alergia à etravirina ou a qualquer outro componente do medicamento (indicados na secção 6)
- se estiver a tomar elbasvir/grazoprevir (um medicamento para o tratamento da infeção da hepatite C).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar INTELENCE.

INTELENCE não é uma cura para a infeção pelo VIH. Este faz parte de um tratamento para reduzir a quantidade do vírus que está no sangue.

Idosos

INTELENCE foi utilizado num número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Caso pertença a esta faixa etária, por favor fale com o seu médico sobre a utilização de INTELENCE.

Peso e aumento dos lípidos e glucose no sangue

Durante o tratamento do VIH poderá existir um aumento no peso e nos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte relacionado com a melhoria da saúde e do estilo de vida, e, no caso dos lípidos do sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá examinar estas alterações.

Problemas de ossos

Alguns doentes a tomar associações de medicamentos antirretrovirais podem desenvolver uma doença dos ossos chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada por falta de fornecimento de sangue ao osso). A duração dos tratamentos com medicamentos antirretrovirais em associação, utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, o índice de massa corporal aumentado, entre outros, poderão ser alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais da osteonecrose são rigidez nas articulações, sensação de dor e dores (especialmente da anca, joelho e ombro) e dificuldade nos movimentos. Se tiver algum destes sintomas, informe o seu médico.

Informe o seu médico sobre a sua situação

Assegure-se de que revê os seguintes pontos a seguir referidos e informe o seu médico se algum é aplicável à sua situação.

- Informe o seu médico caso desenvolva **erupção cutânea**. Caso ocorra erupção cutânea, esta surge geralmente logo após o início do tratamento anti-VIH com INTELENCE e desaparece, na maioria das vezes, dentro de 1 a 2 semanas, mesmo com a continuação da utilização do medicamento. Raramente, durante o tratamento com INTELENCE pode ter erupção cutânea grave com bolhas ou descamação da pele, particularmente à volta da boca ou olhos ou reação de hipersensibilidade (reação alérgica incluindo erupção cutânea e febre, mas também inchaço da face, língua ou garganta, dificuldade em respirar ou engolir), que poderá potencialmente colocar a vida em risco. Por favor contacte o seu médico imediatamente se tiver estes sintomas. O seu médico irá aconselhá-lo como lidar com os sintomas e, se INTELENCE tem de ser interrompido. Se tiver interrompido o tratamento devido a uma reação de hipersensibilidade, não deverá reiniciar o tratamento com INTELENCE.
- Informe o seu médico se tem ou teve **problemas de fígado**, incluindo hepatite B e/ou C. O seu médico poderá avaliar o grau de gravidade da sua doença hepática antes de decidir se pode tomar INTELENCE.
- Informe imediatamente o seu médico se apresentar quaisquer **sintomas de infeção**. Alguns doentes com infeção pelo VIH avançada e com antecedentes de uma infeção oportunista, podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação resultantes de uma infeção anterior logo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, que permite ao organismo combater infeções que podem estar presentes sem sintomas óbvios.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças com idade inferior a 2 anos e com peso corporal inferior a 10 kg pois os potenciais benefícios e riscos não foram estabelecidos.

Outros medicamentos e INTELENCE

INTELENCE pode interagir com outros medicamentos. Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Na maioria dos casos, INTELENCE pode ser associado com outros medicamentos anti-VIH pertencentes a outras classes. No entanto, algumas associações não são recomendadas. Noutros casos, poderá ser necessário aumentar a vigilância e/ou alterar a dose do medicamento. Assim, informe sempre o seu médico sobre quais os outros medicamentos anti-VIH que está a tomar. Além disso, é importante que leia com atenção o folheto informativo fornecido com esses medicamentos. Siga, de forma cuidadosa, as instruções dadas pelo seu médico sobre quais os medicamentos que podem ser associados.

Não é recomendada a associação de INTELENCE com qualquer um dos seguintes medicamentos:

- tipranavir/ritonavir, efavirenz, nevirapina, rilpivirina, indinavir, atazanavir/cobicistate, darunavir/cobicistate (medicamentos anti-VIH)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos que previnem as convulsões)
- rifampicina, porque é contraindicada com inibidores da protease potenciados e rifapentina (medicamentos para o tratamento de algumas infeções, tais como a tuberculose)
- produtos que contenham Hipericão (*Hypericum perforatum*) (uma preparação à base de plantas utilizada para a depressão)
- daclatasvir (um medicamento para o tratamento da infeção da hepatite C).

Caso esteja a tomar qualquer um destes medicamentos, solicite aconselhamento ao seu médico.

Os efeitos de INTELENCE ou de outros medicamentos podem ser alterados caso tome INTELENCE em conjunto com qualquer um dos seguintes medicamentos. As doses de certos medicamentos poderão necessitar de ser alteradas, uma vez que os seus efeitos terapêuticos ou indesejáveis poderão ser influenciados quando associados ao INTELENCE. Informe o seu médico se estiver a tomar:

- dolutegravir, maraviroc, amprenavir/ritonavir e fosamprenavir/ritonavir (medicamentos anti-VIH)
- amiodarona, bepridilo, digoxina, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, propafenona e quinidina (medicamentos para o tratamento de determinadas perturbações cardíacas, por ex. batimento cardíaco anormal)
- varfarina (um medicamento utilizado para reduzir a coagulação do sangue). O seu médico terá de verificar o seu sangue
- fluconazol, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol (medicamentos para o tratamento de infeções fúngicas)
- claritromicina, rifabutina (antibióticos)
- arteméter/lumefantrina (um medicamento utilizado no tratamento da malária)
- diazepam (medicamento para o tratamento de dificuldades em dormir e/ou ansiedade)
- dexametasona (um corticosteroide utilizado numa variedade de condições, tais como inflamação e reações alérgicas)
- atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, rosuvastatina, sinvastatina (medicamentos para reduzir o colesterol)
- ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (imunossuppressores – medicamentos utilizados para diminuir o seu sistema imunitário)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (medicamentos para tratar a disfunção erétil e/ou tensão arterial pulmonar elevada)
- clopidogrel (medicamento utilizado para prevenir os coágulos sanguíneos).

Gravidez e aleitamento

Informe imediatamente o seu médico caso se encontre grávida. As mulheres grávidas não devem tomar INTELENCE, exceto se for especificamente indicado pelo médico.

Devido ao potencial de efeitos indesejáveis em lactentes amamentados, é recomendado que as mulheres não amamentem caso estejam a receber tratamento com INTELENCE.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé pelo leite materno. Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se se sentir sonolento ou com tonturas após tomar o medicamento.

INTELENCE contém lactose

Os comprimidos de INTELENCE contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares (lactose), contacte-o antes de tomar este medicamento.

INTELENCE contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar INTELENCE

Tomar este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Utilização em adultos

A dose recomendada de INTELENCE é de dois comprimidos, duas vezes ao dia.

De manhã, tome dois comprimidos de INTELENCE 100 miligramas, após a refeição.

De noite, tome dois comprimidos de INTELENCE 100 miligramas, após a refeição.

Utilização em crianças e adolescentes com 2 ou mais anos de idade e com peso corporal de pelo menos 10 kg

O médico irá determinar a dose correta com base no peso da criança.

O médico irá informá-lo exatamente quanto INTELENCE a criança deve tomar.

Instruções para tomar INTELENCE para todos os doentes

É importante que tome INTELENCE após a refeição. Se tomar INTELENCE com o estômago vazio, será absorvida apenas metade da quantidade de INTELENCE. Siga o conselho do seu médico sobre o tipo de refeição que deve ser tomada com INTELENCE.

Engula o(s) comprimido(s) de INTELENCE inteiros com a ajuda de um copo com água. Não mastigue o(s) comprimido(s).

Caso não seja capaz de engolir o(s) comprimido(s) de INTELENCE inteiros, pode fazer o seguinte:

- coloque o(s) comprimido(s) em 5 ml (1 colher de chá) de água, ou o suficiente para cobrir o medicamento,
- mexa bem durante cerca de 1 minuto até que a água tenha um aspeto leitoso,
- se desejar, adicione até 30 ml (2 colheres de sopa) mais de água ou, alternativamente, sumo de laranja ou leite (não coloque os comprimidos diretamente em sumo de laranja ou leite),
- beba imediatamente,
- lave o copo várias vezes com água, sumo de laranja ou leite e engula completamente a mistura de cada lavagem para garantir que toma a dose inteira.

Se misturar o(s) comprimido(s) de INTELENCE com um líquido, tome-o primeiro, antes de outros medicamentos líquidos anti-VIH que precise de tomar ao mesmo tempo.

Contacte o seu médico se não for capaz de engolir a dose inteira quando misturada com o líquido.

Se a sua criança necessitar de tomar o(s) comprimido(s) de INTELENCE misturados com um líquido, é muito importante que ele/ela tome a totalidade da dose para que a quantidade correta de medicamento entre no organismo. Se o total da dose não for tomada, o risco de o vírus desenvolver

resistência é maior. Contacte o seu médico se a sua criança não é capaz de engolir a totalidade da dose quando misturada com um líquido, pois podem considerar dar outro medicamento para tratar a sua criança.

Não utilize bebidas quentes (40°C e acima) ou bebidas carbonatadas quando estiver a tomar INTELENCE comprimido(s).

Remover a tampa de segurança infantil



O frasco de plástico possui um fecho de segurança infantil devendo ser aberto da seguinte forma:

- Pressione a tampa de enroscar de plástico para baixo rodando-a no sentido contrário aos ponteiros do relógio.
- Retire a tampa desenroscada.

Se tomar mais INTELENCE do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico. Os efeitos indesejáveis mais frequentes de INTELENCE são erupções na pele, diarreia, náuseas e dor de cabeça (ver secção “4. Efeitos indesejáveis possíveis”).

Caso se tenha esquecido de tomar INTELENCE

Caso se recorde **no período até 6 horas após a hora da toma habitual de INTELENCE**, deve tomar os comprimidos, assim que possível. Tome sempre os comprimidos após a refeição. Depois tome a próxima dose na toma habitual. Caso se recorde **6 horas ou mais após a hora da toma habitual**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar no espaço de 4 horas após a toma de INTELENCE, tome outra dose depois de uma refeição. Se vomitar mais de 4 horas após tomar o medicamento, não necessita de tomar outra dose até à dose que está normalmente programada.

Contacte o seu médico se não tem a certeza sobre o que fazer se se esqueceu de uma dose ou se vomitou.

Não deve parar de tomar INTELENCE sem falar primeiro com o seu médico

A terapêutica para o VIH pode aumentar a sua sensação de bem-estar. Não deixe de tomar INTELENCE ou os seus outros medicamentos anti-VIH mesmo que se sintam melhor, pois ao fazê-lo iria estar a aumentar o risco do vírus desenvolver resistência. Fale primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A frequência dos efeitos indesejáveis possíveis associados a INTELENCE está listada abaixo.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (afetam mais de 1 em cada 10 pessoas)

- erupção cutânea. A erupção cutânea é geralmente ligeira a moderada. Em situações raras, têm sido notificados casos de erupção cutânea muito graves, que podem colocar a vida em risco. Assim, é importante contactar imediatamente o seu médico caso desenvolva erupção cutânea. O seu médico irá aconselhá-lo sobre a forma de lidar com os seus sintomas e se deve parar de tomar INTELENCE;
- dor de cabeça;

- diarreia, náuseas.

Efeitos indesejáveis frequentes (afetam até 1 em cada 10 pessoas)

- reações alérgicas (hipersensibilidade);
- diabetes, diminuição do apetite;
- ansiedade, sonolência, insônia, perturbações do sono;
- formiguelo ou dor nas mãos ou pés, dormência, perda de sensibilidade na pele, perda de memória, cansaço;
- visão turva;
- insuficiência nos rins, pressão arterial elevada, ataque cardíaco, falta de ar durante o exercício físico;
- vômitos, azia, dor abdominal, distensão do abdômen, inflamação do estômago, flatulência (gases), prisão de ventre, inflamação da boca, boca seca;
- suores noturnos, comichão, pele seca;
- alterações em alguns valores da contagem de células sanguíneas ou da bioquímica do seu sangue. Estas podem ser observadas nos resultados de exames ao sangue e/ou urina. O seu médico irá explicar-lhas. Por exemplo: baixa contagem de glóbulos vermelhos.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (afetam até 1 em cada 100 pessoas)

- diminuição do número de glóbulos brancos no sangue;
- sintomas de infecção (por exemplo, aumento do volume dos nódulos linfáticos e febre);
- sonhos anormais, confusão, desorientação, nervosismo, pesadelos;
- sonolência, tremores, desmaios, convulsões, perturbação da atenção;
- tonturas, lentidão;
- angina (dor no peito), ritmo cardíaco irregular,
- dificuldade em respirar,
- esforço para vomitar, inflamação do pâncreas, vômito com sangue;
- problemas de fígado, tais como hepatite, aumento do fígado;
- transpiração excessiva, inchaço da face e/ou garganta;
- inchaço das mamas nos homens.

Efeitos indesejáveis raros (afetam até 1 em 1.000 pessoas)

- acidente vascular cerebral;
- erupção cutânea grave com bolhas ou descamação da pele, particularmente à volta da boca ou olhos; pode ocorrer mais frequentemente em crianças e adolescentes do que em adultos.

Efeitos indesejáveis muito raros (afetam até 1 em 10.000 pessoas)

- reações de hipersensibilidade graves caracterizadas por erupção cutânea acompanhada por febre e inflamação de órgãos, tais como, hepatite.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar INTELENCE

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

INTELENCE comprimidos deve ser conservado no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade. O frasco contém 3 pequenas bolsas (exsiccantes), para manter os comprimidos secos. Estas bolsas devem ser sempre mantidas no frasco e não devem ser ingeridas. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de INTELENCE

- A substância ativa é a etravirina. Cada comprimido de INTELENCE contém 100 mg de etravirina.
- Os outros componentes são hipromelose, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, croscarmellose sódica, estereato de magnésio e lactose (como mono-hidratada).

Qual o aspeto de INTELENCE e conteúdo da embalagem

Este medicamento apresenta-se como um comprimido oval, branco a esbranquiçado, impresso num lado com “T125” e no outro lado com “100”.

Um frasco de plástico contendo 120 comprimidos e 3 bolsas com exsiccante para manter os comprimidos secos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Folheto informativo: informação para o utilizador

INTELENCE 200 mg comprimidos etravirina

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é INTELENCE e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar INTELENCE
3. Como tomar INTELENCE
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar INTELENCE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é INTELENCE e para que é utilizado

INTELENCE contém a substância ativa etravirina. INTELENCE pertence a um grupo de medicamentos anti-VIH denominados inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs).

INTELENCE é um medicamento utilizado para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). INTELENCE atua através da redução da quantidade de VIH no seu corpo. Tal facto irá melhorar o seu sistema imunitário e reduzir o risco de vir a desenvolver doenças relacionadas com a infeção pelo VIH.

INTELENCE é utilizado em associação com outros medicamentos anti-VIH no tratamento de adultos e crianças com 2 ou mais anos de idade, que se encontrem infetados pelo VIH e que utilizaram outros medicamentos anti-VIH anteriormente.

O seu médico irá conversar consigo sobre a combinação de medicamentos mais indicada para si.

2. O que precisa de saber antes de tomar INTELENCE

Não tome INTELENCE

- se tem alergia à etravirina ou a qualquer outro componente do medicamento (indicados na secção 6)
- se estiver a tomar elbasvir/grazoprevir (um medicamento para o tratamento da infeção da hepatite C).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar INTELENCE.

INTELENCE não é uma cura para a infeção pelo VIH. Este faz parte de um tratamento para reduzir a quantidade do vírus que está no sangue.

Idosos

INTELENCE foi utilizado num número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Caso pertença a esta faixa etária, por favor fale com o seu médico sobre a utilização de INTELENCE.

Peso e aumento dos lípidos e glucose no sangue

Durante o tratamento do VIH poderá existir um aumento no peso e nos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte relacionado com a melhoria da saúde e do estilo de vida, e, no caso dos lípidos do sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá examinar estas alterações.

Problemas de ossos

Alguns doentes a tomar associações de medicamentos antirretrovirais podem desenvolver uma doença dos ossos chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo causada por falta de fornecimento de sangue ao osso). A duração dos tratamentos com medicamentos antirretrovirais em associação, utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, o índice de massa corporal aumentado, entre outros, poderão ser alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais da osteonecrose são rigidez nas articulações, sensação de dor e dores (especialmente da anca, joelho e ombro) e dificuldade nos movimentos. Se tiver algum destes sintomas, informe o seu médico.

Informe o seu médico sobre a sua situação

Assegure-se de que revê os seguintes pontos a seguir referidos e informe o seu médico se algum é aplicável à sua situação.

- Informe o seu médico caso desenvolva **erupção cutânea**. Caso ocorra erupção cutânea, esta surge geralmente logo após o início do tratamento anti-VIH com INTELENCE e desaparece, na maioria das vezes, dentro de 1 a 2 semanas, mesmo com a continuação da utilização do medicamento. Raramente, durante o tratamento com INTELENCE pode ter erupção cutânea grave com bolhas ou descamação da pele, particularmente à volta da boca ou olhos ou reação de hipersensibilidade (reação alérgica incluindo erupção cutânea e febre, mas também inchaço da face, língua ou garganta, dificuldade em respirar ou engolir), que poderá potencialmente colocar a vida em risco. Por favor contacte o seu médico imediatamente se tiver estes sintomas. O seu médico irá aconselhá-lo como lidar com os sintomas e, se INTELENCE tem de ser interrompido. Se tiver interrompido o tratamento devido a uma reação de hipersensibilidade, não deverá reiniciar o tratamento com INTELENCE.
- Informe o seu médico se tem ou teve **problemas de fígado**, incluindo hepatite B e/ou C. O seu médico poderá avaliar o grau de gravidade da sua doença hepática antes de decidir se pode tomar INTELENCE.
- Informe imediatamente o seu médico se apresentar quaisquer **sintomas de infeção**. Alguns doentes com infeção pelo VIH avançada e com antecedentes de uma infeção oportunista, podem desenvolver sinais e sintomas de inflamação resultantes de uma infeção anterior logo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, que permite ao organismo combater infeções que podem estar presentes sem sintomas óbvios.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças com idade inferior a 2 anos e com peso corporal inferior a 10 kg pois os potenciais benefícios e riscos não foram estabelecidos.

Outros medicamentos e INTELENCE

INTELENCE pode interagir com outros medicamentos. Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Na maioria dos casos, INTELENCE pode ser associado com outros medicamentos anti-VIH pertencentes a outras classes. No entanto, algumas associações não são recomendadas. Noutros casos, poderá ser necessário aumentar a vigilância e/ou alterar a dose do medicamento. Assim, informe sempre o seu médico sobre quais os outros medicamentos anti-VIH que está a tomar. Além disso, é importante que leia com atenção o folheto informativo fornecido com esses medicamentos. Siga, de forma cuidadosa, as instruções dadas pelo seu médico sobre quais os medicamentos que podem ser associados.

Não é recomendada a associação de INTELENCE com qualquer um dos seguintes medicamentos:

- tipranavir/ritonavir, efavirenz, nevirapina, rilpivirina, indinavir, atazanavir/cobicistate, darunavir/cobicistate (medicamentos anti-VIH)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos que previnem as convulsões)
- rifampicina, porque é contraindicada com inibidores da protease potenciados e rifapentina (medicamentos para o tratamento de algumas infeções, tais como a tuberculose)
- produtos que contenham Hipericão (*Hypericum perforatum*) (uma preparação à base de plantas utilizada para a depressão)
- daclatasvir (um medicamento para o tratamento da infeção da hepatite C).

Caso esteja a tomar qualquer um destes medicamentos, solicite aconselhamento ao seu médico.

Os efeitos de INTELENCE ou de outros medicamentos podem ser alterados caso tome INTELENCE em conjunto com qualquer um dos seguintes medicamentos. As doses de certos medicamentos poderão necessitar de ser alteradas, uma vez que os seus efeitos terapêuticos ou indesejáveis poderão ser influenciados quando associados ao INTELENCE. Informe o seu médico se estiver a tomar:

- dolutegravir, maraviroc, amprenavir/ritonavir e fosamprenavir/ritonavir (medicamentos anti-VIH)
- amiodarona, bepridilo, digoxina, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, propafenona e quinidina (medicamentos para o tratamento de determinadas perturbações cardíacas, por ex. batimento cardíaco anormal)
- varfarina (um medicamento utilizado para reduzir a coagulação do sangue). O seu médico terá de verificar o seu sangue
- fluconazol, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol (medicamentos para o tratamento de infeções fúngicas)
- claritromicina, rifabutina (antibióticos)
- arteméter/lumefantrina (um medicamento utilizado no tratamento da malária)
- diazepam (medicamento para o tratamento de dificuldades em dormir e/ou ansiedade)
- dexametasona (um corticosteroide utilizado numa variedade de condições, tais como inflamação e reações alérgicas)
- atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, rosuvastatina, sinvastatina (medicamentos para reduzir o colesterol)
- ciclosporina, sirolímus, tacrolímus (imunossuppressores – medicamentos utilizados para diminuir a ação do seu sistema imunitário)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (medicamentos para tratar a disfunção erétil e/ou tensão arterial pulmonar elevada)
- clopidogrel (medicamento utilizado para prevenir os coágulos sanguíneos).

Gravidez e aleitamento

Informe imediatamente o seu médico caso se encontre grávida. As mulheres grávidas não devem tomar INTELENCE, exceto se for especificamente indicado pelo médico.

Devido ao potencial de efeitos indesejáveis em lactentes amamentados, é recomendado que as mulheres não amamentem caso estejam a receber tratamento com INTELENCE.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé pelo leite materno. Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se se sentir sonolento ou com tonturas após tomar o medicamento.

INTELENCE contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar INTELENCE

Tomar este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Utilização em adultos

A dose recomendada de INTELENCE é de um comprimido, duas vezes ao dia.

De manhã, tome um comprimido de INTELENCE 200 miligramas, após a refeição.

De noite, tome um comprimido de INTELENCE 200 miligramas, após a refeição.

Utilização em crianças e adolescentes com 2 ou mais anos de idade e com peso corporal de pelo menos 10 kg

O médico irá determinar a dose correta com base no peso da criança.

O médico irá informá-lo exatamente quanto INTELENCE a criança deve tomar.

Instruções para tomar INTELENCE para todos os doentes

É importante que tome INTELENCE após a refeição. Se tomar INTELENCE com o estômago vazio, será absorvida apenas metade da quantidade de INTELENCE. Siga o conselho do seu médico sobre o tipo de refeição que deve ser tomada com INTELENCE.

Engula o(s) comprimido(s) de INTELENCE inteiros com a ajuda de um copo com água. Não mastigue o(s) comprimido(s).

Caso não seja capaz de engolir o(s) comprimido(s) de INTELENCE inteiros, pode fazer o seguinte:

- coloque o(s) comprimido(s) em 5 ml (1 colher de chá) de água, ou o suficiente para cobrir o medicamento,
- mexa bem durante cerca de 1 minuto até que a água tenha um aspeto leitoso,
- se desejar, adicione até 30 ml (2 colheres de sopa) mais de água ou, alternativamente, sumo de laranja ou leite (não coloque os comprimidos diretamente em sumo de laranja ou em leite),
- beba imediatamente,
- lave o copo várias vezes com água, sumo de laranja ou leite e engula completamente a mistura de cada lavagem para garantir que toma a dose inteira.

Se misturar o(s) comprimido(s) de INTELENCE com um líquido, tome-o primeiro, antes de outros medicamentos líquidos anti-VIH que precise de tomar ao mesmo tempo.

Contacte o seu médico se não for capaz de engolir a dose inteira quando misturada com o líquido.

Se a sua criança necessitar de tomar o(s) comprimido(s) de INTELENCE misturados com um líquido, é muito importante que ele/ela tome a totalidade da dose para que a quantidade correta de medicamento entre no organismo. Se o total da dose não for tomada, o risco de o vírus desenvolver resistência é maior. Contacte o seu médico se a sua criança não é capaz de engolir a totalidade da dose quando misturada com um líquido, pois podem considerar dar outro medicamento para tratar a sua criança.

Não utilize bebidas quentes (40°C e acima) ou bebidas carbonatadas quando estiver a tomar INTELENCE comprimido(s).

Remover a tampa de segurança infantil



O frasco de plástico possui um fecho de segurança infantil devendo ser aberto da seguinte forma:

- Pressione a tampa de enroscar de plástico para baixo rodando-a no sentido contrário aos ponteiros do relógio.
- Retire a tampa desenroscada.

Se tomar mais INTELENCE do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico. Os efeitos indesejáveis mais frequentes de INTELENCE são erupções na pele, diarreia, náuseas e dor de cabeça (ver secção “4. Efeitos indesejáveis possíveis”).

Caso se tenha esquecido de tomar INTELENCE

Caso se recorde **no período até 6 horas após a hora da toma habitual de INTELENCE**, deve tomar o comprimido, assim que possível. Tome sempre o comprimido após a refeição. Depois tome a próxima dose na toma habitual. Caso se recorde **6 horas ou mais após a hora da toma habitual**, não tome a dose que se esqueceu e tome as doses seguintes conforme habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar no espaço de 4 horas após a toma de INTELENCE, tome outra dose depois de uma refeição. Se vomitar mais de 4 horas após tomar o medicamento, não necessita de tomar outra dose até à dose que está normalmente programada.

Contacte o seu médico se não tem a certeza sobre o que fazer se se esqueceu de uma dose ou se vomitou.

Não deve parar de tomar INTELENCE sem falar primeiro com o seu médico

A terapêutica para o VIH pode aumentar a sua sensação de bem-estar. Não deixe de tomar INTELENCE ou os seus outros medicamentos anti-VIH mesmo que se sinta melhor, pois ao fazê-lo iria estar a aumentar o risco do vírus desenvolver resistência. Fale primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

A frequência dos efeitos indesejáveis possíveis associados a INTELENCE está listada abaixo.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (afetam mais de 1 em cada 10 pessoas)

- erupção cutânea. A erupção cutânea é geralmente ligeira a moderada. Em situações raras, têm sido notificados casos de erupção cutânea muito graves, que podem colocar a vida em risco. Assim, é importante contactar imediatamente o seu médico caso desenvolva erupção cutânea. O seu médico irá aconselhá-lo sobre a forma de lidar com os seus sintomas e se deve parar de tomar INTELENCE;
- dor de cabeça;
- diarreia, náuseas.

Efeitos indesejáveis frequentes (afetam até 1 em cada 10 pessoas)

- reações alérgicas (hipersensibilidade);

- diabetes, diminuição do apetite;
- ansiedade, sonolência, insônia, perturbações do sono;
- formiguelo ou dor nas mãos ou pés, dormência, perda de sensibilidade na pele, perda de memória, cansaço;
- visão turva;
- insuficiência nos rins, pressão arterial elevada, ataque cardíaco, falta de ar durante o exercício físico;
- vômitos, azia, dor abdominal, distensão do abdômen, inflamação do estômago, flatulência (gases), prisão de ventre, inflamação da boca, boca seca;
- suores noturnos, comichão, pele seca;
- alterações em alguns valores da contagem de células sanguíneas ou da bioquímica do seu sangue. Estas podem ser observadas nos resultados de exames ao sangue e/ou urina. O seu médico irá explicar-lhas. Por exemplo: baixa contagem de glóbulos vermelhos.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (afetam até 1 em cada 100 pessoas)

- diminuição do número de glóbulos brancos no sangue;
- sintomas de infecção (por exemplo, aumento do volume dos nódulos linfáticos e febre);
- sonhos anormais, confusão, desorientação, nervosismo, pesadelos;
- sonolência, tremores, desmaios, convulsões, perturbação da atenção;
- tonturas, lentidão;
- angina (dor no peito), ritmo cardíaco irregular;
- dificuldade em respirar;
- esforço para vomitar, inflamação do pâncreas, vômito com sangue;
- problemas de fígado, tais como hepatite, aumento do fígado;
- transpiração excessiva, inchaço da face e/ou garganta;
- inchaço das mamas nos homens.

Efeitos indesejáveis raros (afetam até 1 em 1.000 pessoas)

- acidente vascular cerebral;
- erupção cutânea grave com bolhas ou descamação da pele, particularmente à volta da boca ou olhos; pode ocorrer mais frequentemente em crianças e adolescentes do que em adultos.

Efeitos indesejáveis muito raros (afetam até 1 em 10.000 pessoas)

- reações de hipersensibilidade graves caracterizadas por erupção cutânea acompanhada por febre e inflamação de órgãos, tais como, hepatite.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar INTELENCE

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilizar após 6 semanas da primeira abertura do frasco.

INTELENCE comprimidos deve ser conservado no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade. O frasco contém 3 pequenas bolsas (exsiccantes), para manter os comprimidos secos. Estas bolsas devem ser sempre mantidas no frasco e não devem ser ingeridas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de INTELENCE

- A substância ativa é a etravirina. Cada comprimido de INTELENCE contém 200 mg de etravirina.
- Os outros componentes são hipromelose, celulose microcristalina siliciada, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de INTELENCE e conteúdo da embalagem

Este medicamento apresenta-se como um comprimido oblongo, biconvexo, branco a esbranquiçado, com “T200” impresso num dos lados.

Um frasco de plástico contendo 60 comprimidos e 3 bolsas com exsicante para manter os comprimidos secos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.