

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

INTELENCE 25 mg comprimate
INTELENCE 100 mg comprimate
INTELENCE 200 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

INTELENCE 25 mg comprimate

Fiecare comprimat conține etravirină 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 40 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare comprimat conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg), adică practic „nu conține sodiu”.

INTELENCE 100 mg comprimate

Fiecare comprimat conține etravirină 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 160 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare comprimat conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg), adică practic „nu conține sodiu”.

INTELENCE 200 mg comprimate

Fiecare comprimat conține etravirină 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg), adică practic „nu conține sodiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

INTELENCE 25 mg comprimate

Comprimat

Comprimat de formă ovală, de culoare albă până la aproape albă, cu linie mediană, marcat cu „TMC” pe una dintre fețe.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

INTELENCE 100 mg comprimate

Comprimat

Comprimat de formă ovală, de culoare albă până la aproape albă, marcat cu „T125” pe una dintre fețe și „100” pe cealaltă.

INTELENCE 200 mg comprimate

Comprimat

Comprimat de formă ovală, biconvexă, de culoare albă până la aproape albă, marcat cu „T200” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

INTELENCE, în asociere cu un inhibitor de protează potențat și alte medicamente antiretrovirale, este indicat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1), la pacienții adulți tratați anterior cu antiretrovirale și la copii și adolescenți, începând cu vârsta de 2 ani, tratați în prealabil cu antiretrovirale (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

INTELENCE trebuie întotdeauna administrat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

Adulți

Doza recomandată de etravirină pentru adulți este de 200 mg (un comprimat de 200 mg sau două comprimate de 100 mg) administrate pe cale orală de două ori pe zi, după masă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți (cu vârsta între 2 ani și sub 18 ani)

Doza recomandată de etravirină pentru copii și adolescenți (cu vârsta între 2 ani și sub 18 ani și cu o greutate minimă de 10 kg) este în funcție de greutatea corporală (vezi tabelul de mai jos).

Comprimatul(ele) de INTELENCE trebuie administrate pe cale orală, după masă (vezi pct. 5.2).

Tabelul 1: Doza recomandată de etravirină pentru copii și adolescenți cu vârsta între 2 ani și sub 18 ani

Greutate corporală	Doză	Comprimate
≥ 10 până la < 20 kg	100 mg de două ori pe zi	patru comprimate de 25 mg de două ori pe zi sau un comprimat de 100 mg de două ori pe zi
≥ 20 până la < 25 kg	125 mg de două ori pe zi	cinci comprimate de 25 mg de două ori pe zi sau un comprimat de 100 mg și unul de 25 mg de două ori pe zi
≥ 25 până la < 30 kg	150 mg de două ori pe zi	șase comprimate de 25 mg de două ori pe zi sau un comprimat de 100 mg și două de 25 mg de două ori pe zi
≥ 30 kg	200 mg de două ori pe zi	opt comprimate de 25 mg de două ori pe zi sau două comprimate de 100 mg de două ori pe zi sau un comprimat de 200 mg de două ori pe zi

Doze omise

Dacă pacientul omite o doză de INTELENCE și realizează acest lucru în decurs de până la 6 ore față de ora la care lua în mod obișnuit doza, pacientul trebuie să ia această doză după masă, cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la ora obișnuită. Dacă pacientul omite o doză și realizează acest lucru după mai mult de 6 ore față de ora la care lua în mod obișnuit doza, pacientul trebuie să nu ia doza omisă și să urmeze schema de administrare obișnuită.

Dacă un pacient prezintă vărsături în decurs de 4 ore de la administrarea medicamentului, trebuie administrată cât mai rapid o altă doză de INTELENCE, după masă. Dacă un pacient prezintă vărsături după mai mult de 4 ore de la administrarea medicamentului, nu este necesar ca pacientul să ia o altă doză până la următoarea doză programată.

Vârstnici

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea INTELENCE la pacienții cu vârsta > 65 ani (vezi pct. 5.2), din această cauză trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este sugerată o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasa A sau B conform clasificării Child-Pugh); INTELENCE trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Farmacocinetica etravirinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh). Ca urmare, INTELENCE nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Copii (cu vârsta sub 2 ani)

INTELENCE nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani. Până în prezent, datele disponibile pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 2 ani sunt descrise la pct. 4.8, pct. 5.1 și pct. 5.2 și sugerează că beneficiile nu sunt mai mari decât riscurile la această grupă de vârstă. Nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta mai mică de 1 an.

Mod de administrare

Administrare pe cale orală.

Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatul(ele) întreg(i) cu un lichid, de exemplu cu apă.

Pacienții care nu pot înghiți comprimatul(ele) întreg(i), pot dizolva comprimatul(ele) într-un pahar cu apă (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni privind dizolvarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrare concomitentă cu elbasvir/grazoprevir (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

INTELENCE trebuie asociat în mod optim cu alte antiretrovirale cu activitate împotriva virusului cu care este infectat pacientul (vezi pct. 5.1).

Un răspuns virologic scăzut la etravirină a fost observat la pacienții cu tulpini virale ce conțineau 3 sau mai multe dintre următoarele mutații V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V și G190A/S (vezi pct. 5.1).

Concluziile privind relevanța anumitor mutații sau tiparul mutațiilor fac obiectul modificărilor în funcție de datele suplimentare și se recomandă ca întotdeauna să se consulte sistemul de interpretare actual pentru analiza testelor de rezistență.

Nu sunt disponibile alte date în afara celor de interacțiune medicamentoasă (vezi pct. 4.5) când etravirina este asociată cu raltegravir sau maraviroc.

Reacții cutanate și de hipersensibilitate severe

S-au raportat reacții adverse cutanate severe, în cazul utilizării etravirinei. În studiile clinice, sindromul Stevens-Johnson și eritemul polimorf au fost raportate rareori (< 0,1%). Tratatamentul cu INTELENCE trebuie întrerupt dacă apare o reacție cutanată severă.

Datele clinice sunt limitate și nu poate fi exclus un risc crescut de reacții cutanate la pacienții cu antecedente de reacții cutanate asociate cu INNRT. La astfel de pacienți este necesară precauție, în special în caz de antecedente de reacție cutanată severă la medicament.

Cazuri de sindroame de hipersensibilitate severe, inclusiv DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms – Erupecie cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice) și TEN (*Toxic Epidermal Necrolysis* – Necroliză epidermică toxică), uneori letale, au fost raportate în cazul utilizării etravirinei (vezi pct. 4.8). Sindromul DRESS este caracterizat prin erupție cutanată tranzitorie, febră, eozinofilie și reacții sistemice (incluzând, însă fără a se limita la, erupție cutanată severă sau erupție cutanată tranzitorie însoțită de febră, stare generală de rău, fatigabilitate, dureri musculare sau articulare, vezicule, leziuni orale, conjunctivită, hepatită și eozinofilie). Timpul până la debutul simptomelor este, de regulă, de aproximativ 3-6 săptămâni și evoluția, în cele mai multe cazuri, este favorabilă după întreruperea tratamentului și după inițierea terapiei cu corticosteroizi.

Pacienții trebuie informați să solicite asistență medicală dacă apar erupții cutanate severe sau reacții de hipersensibilitate. Pacienții diagnosticați cu o reacție de hipersensibilitate în timpul tratamentului trebuie să întrerupă imediat administrarea INTELENCE.

Întârzierea în întreruperea tratamentului cu INTELENCE după apariția erupției cutanate severe poate provoca o reacție care să pună viața în pericol.

Pacienții care au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor de hipersensibilitate nu trebuie să reînceapă terapia cu INTELENCE.

Erupții cutanate tranzitorii

În contextul administrării etravirinei s-au raportat erupții cutanate tranzitorii. În cele mai multe cazuri, erupțiile cutanate tranzitorii au fost ușoare până la moderate, au apărut în a doua săptămână de tratament și au fost rare după săptămâna 4. Erupțiile cutanate tranzitorii au fost cel mai frecvent autolimitante și, în general, s-au remis în decurs de 1-2 săptămâni de tratament continuu. La prescrierea INTELENCE la femei, medicii prescriptori trebuie să aibă în vedere faptul că incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost mai mare la femei (vezi pct. 4.8).

Copii și adolescenți

Pentru copiii care nu pot înghiți comprimatele întregi, acestea pot fi dizolvate în lichid. Acest lucru trebuie avut în vedere numai dacă este de așteptat ca copilul să ia întreaga doză din comprimat(e) dizolvat în lichid (vezi pct. 4.2 și pct. 6.6). Trebuie să se atragă atenția copilului și persoanei care îl îngrijește că este important să administreze întreaga doză, pentru a evita o expunere prea mică și lipsa unui răspuns virusologic. În cazul în care există nesiguranța administrării la copil a întregii doze din comprimatul(e) dizolvat în lichid, trebuie avut în vedere tratamentul cu un alt medicament antiretroviral.

Vârstnici

Experiența la pacienții vârstnici este limitată: în studiile clinice de fază III, 6 pacienți cu vârsta de 65 ani și peste și 53 pacienți cu vârsta de 56-64 ani au fost tratați cu etravirină. Tipul și incidența reacțiilor adverse la pacienți > 55 ani au fost similare cu cele de la pacienții mai tineri (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Sarcină

Din cauza expunerii crescute la etravirină în timpul sarcinii, este necesară o precauție mai mare la pacientele gravide cărora li se administrează tratament concomitent sau care au comorbidități care ar duce la creșterea expunerii la etravirină.

Pacienți cu afecțiuni concomitente

Insuficiență hepatică

Etravirina este metabolizată și eliminată în principal de către ficat și se leagă în proporție mare de

proteinele plasmatică. Sunt de așteptat efecte ale expunerii la fracțiunea liberă (nu a fost studiată) și de aceea se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Etravirina nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh) și, ca urmare, utilizarea sa nu este recomandată la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Infecția concomitentă cu VHB (virusul hepatitic B) sau VHC (virusul hepatitic C)

Este necesară prudență la pacienții infectați concomitent cu virusul hepatitic B sau virusul hepatitic C, din cauza datelor limitate disponibile în prezent. Nu poate fi exclus un risc crescut potențial de creștere a enzimelor hepatice.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Sindromul de reactivare imunologică

La pacienții infectați cu HIV, cu imunodeficiență severă la momentul inițierii TARC, poate să apară o reacție inflamatorie în cadrul infecțiilor reziduale sau asimptomatice cu microorganisme patogene oportuniste, care poate fi cauza unor afecțiuni clinice severe sau de agravare a simptomelor. În mod caracteristic, astfel de reacții au fost observate în primele săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinita cu citomegalovirus, infecții micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și tratamentul instituit când este necesar.

De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Osteonecroză

Deși etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indice de masă corporală crescut), cazuri de osteonecroză au fost raportate mai ales la pacienți cu boală HIV în stadiu avansat și/sau expunere de lungă durată la TARC. Pacienții trebuie atenționați să solicite consult medical dacă prezintă dureri și disconfort articular, rigiditate articulară sau dificultăți de mișcare.

Interacțiuni medicamentoase

Nu se recomandă asocierea etravirinei cu tipranavir/ritonavir, din cauza unei interacțiuni farmacocinetice marcate (scădere cu 76% a ASC a etravirinei) care ar putea afecta semnificativ răspunsul virologic la etravirină.

Nu se recomandă asocierea etravirinei cu daclatasvir, atazanavir/cobicistat sau darunavir/cobicistat (vezi pct. 4.5).

Pentru informații suplimentare privind interacțiuni medicamentoase, vezi pct. 4.5.

Intoleranța la lactoză și deficitul de lactază

INTELENCE 25 mg comprimate

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 40 mg. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

INTELENCE 100 mg comprimate

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 160 mg. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care influențează expunerea la etravirină

Etravirina este metabolizată de către CYP3A4, CYP2C9 și CYP2C19, urmată de glucuronoconjugare a metaboliților prin intermediul uridin difosfat glucuronozil transferazei (UDPGT). Medicamentele care au rol inductor asupra CYP3A4, CYP2C9 sau CYP2C19 pot crește clearance-ul etravirinei, având ca rezultat concentrații plasmatice scăzute ale etravirinei.

Administrarea concomitentă a etravirinei și a medicamentelor care inhibă CYP3A4, CYP2C9 sau CYP2C19 poate să scadă clearance-ul etravirinei și pot determina concentrații plasmatice crescute de etravirină.

Medicamente care sunt influențate de utilizarea etravirinei

Etravirina este un inductor slab al CYP3A4. Administrarea concomitentă de etravirină cu medicamente metabolizate în principal de CYP3A4 poate determina concentrații plasmatice scăzute ale acestor medicamente, ceea ce poate reduce sau scurta efectele lor terapeutice. Etravirina este un inhibitor slab al CYP2C9 și CYP2C19. Etravirina este, de asemenea, un inhibitor slab al glicoproteinei P. Administrarea concomitentă cu medicamente metabolizate în principal de CYP2C9 sau CYP2C19 sau care sunt transportate de către glicoproteina P poate determina concentrații plasmatice crescute ale acestor medicamente, ceea ce poate crește sau prelungi efectul lor terapeutic sau poate afecta profilul evenimentelor adverse ale acestora.

În tabelul 2 sunt enumerate interacțiunile cunoscute și cele teoretice cu medicamente antiretrovirale selectate și non-antiretrovirale. Tabelul nu este atotcuprinzător.

Tabelul interacțiunilor

În tabelul 2 sunt prezentate interacțiunile între etravirină și medicamentele administrate concomitent (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, nicio modificare prin „↔”, nedeterminată prin „ND”, interval de încredere ca „Î”).

Tabelul 2: Interacțiuni și recomandări privind doza în cazul administrării concomitente cu alte medicamente

Medicamente clasificate în funcție de ariile terapeutice	Efectele asupra concentrațiilor de medicament Valoarea medie a raportului celor mai mici păturate (În 90%; 1,00=Niciun efect)	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIINFECȚIOASE		
Antiretrovirale		
<i>INRT</i>		
Didanozină 400 mg o dată pe zi	<u>didanozină</u> ASC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C _{min} ND C _{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>etravirină</u> ASC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C _{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) C _{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra parametrilor farmacocinetici ai etravirinei și didanozinei. INTELENCE și didanozina pot fi utilizate fără ajustări ale dozei.
Tenofovir disoproxil 245 mg o dată pe zi	<u>tenofovir</u> ASC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C _{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) C _{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) <u>etravirină</u> ASC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C _{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) C _{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra parametrilor farmacocinetici ai tenofovirului și etravirinei. INTELENCE și tenofovir pot fi utilizate fără ajustări ale dozei.
Alte INRT	Nu au fost studiate, dar nu se anticipează interacțiuni, având în vedere eliminarea în principal pe cale renală a altor INRT (de exemplu abacavir, emtricitabină, lamivudină, stavudină și zidovudină).	INTELENCE poate fi utilizat cu aceste INRT fără ajustări ale dozei
<i>INNRT</i>		
Efavirenz Nevirapină Rilpivirină	Asocierea a două INNRT nu s-a dovedit a fi benefică. Utilizarea concomitentă de etravirină cu efavirenz sau nevirapină poate determina o scădere semnificativă a concentrațiilor plasmatice de etravirină și pierderea efectului terapeutic al etravirinei. Utilizarea concomitentă de etravirină cu rilpivirină poate determina o scădere a concentrațiilor plasmatice de rilpivirină și pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei.	Nu se recomandă administrarea concomitentă a INTELENCE cu alte INNRT.
<i>Inhibitori de protează (IP) HIV – nepotențați (adică fără administrare concomitentă de ritonavir în doză mică)</i>		
Indinavir	Utilizarea în asociere de etravirină cu indinavir poate determina scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale indinavir și pierderea efectului terapeutic al indinavir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă a INTELENCE cu indinavir.
<i>IP HIV – potențate (cu doze mici de ritonavir)</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg o dată pe zi	<u>atazanavir</u> ASC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C _{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) C _{max} ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>etravirină</u> ASC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C _{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) C _{max} ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE și atazanavir/ritonavir pot fi utilizate fără ajustări ale dozei.

Darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi	<u>darunavir</u> ASC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C _{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) C _{max} ↔ 1,11 (1,01-1,22) <u>etravirină</u> ASC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C _{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) C _{max} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE și darunavir/ritonavir pot fi utilizate fără ajustări ale dozei (vezi pct. 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg de două ori pe zi	<u>amprenavir</u> ASC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C _{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) C _{max} ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>etravirină</u> ASC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Amprenavir/ritonavir și fosamprenavir/ritonavir pot necesita o reducere a dozei atunci când sunt administrate în asociere cu INTELENCE. Pentru reducerea dozei poate fi luată în considerare utilizarea soluției orale.
Lopinavir/ritonavir (comprimat) 400/100 mg de două ori pe zi	<u>lopinavir</u> ASC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C _{min} ↓ 0,80 (0,73-0,88) C _{max} ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>etravirină</u> ASC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C _{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) C _{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE și lopinavir/ritonavir pot fi utilizate fără ajustări ale dozei.
Saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi	<u>saquinavir</u> ASC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C _{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) C _{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>etravirină</u> ASC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C _{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE și saquinavir/ritonavir pot fi utilizate fără ajustări ale dozei.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg de două ori pe zi	<u>tipranavir</u> ASC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C _{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) C _{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>etravirină</u> ASC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C _{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C _{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Nu se recomandă administrarea în asociere de tipranavir/ritonavir și INTELENCE (vezi pct. 4.4).
<i>IP HIV – Potențați cu cobicistat</i>		
Atazanavir/cobicistat Darunavir/cobicistat	Nu a fost studiat. Administrarea concomitentă de etravirină și atazanavir/cobicistat sau darunavir/cobicistat poate conduce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale IP și/sau ale cobicistat, ceea ce poate conduce la pierderea efectului terapeutic și la dezvoltarea rezistenței la medicament.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de INTELENCE și atazanavir/cobicistat sau darunavir/cobicistat.

Antagoniști ai CCR5		
Maraviroc 300 mg de două ori pe zi	<u>maraviroc</u> ASC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C _{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) C _{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) <u>etravirină</u> ASC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C _{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) C _{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17)	Doza recomandată pentru maraviroc, când este asociat cu INTELENCE și un IP, este de 150 mg de două ori pe zi, cu excepția fosamprenavir/ritonavir, care nu este recomandat cu maraviroc. Nu este necesară ajustarea dozei de INTELENCE. Vezi, de asemenea, pct. 4.4.
Maraviroc/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg de două ori pe zi	<u>maraviroc*</u> ASC ↑ 3,10 (2,57-3,74) C _{min} ↑ 5,27 (4,51-6,15) C _{max} ↑ 1,77 (1,20-2,60) * în comparație cu maraviroc 150 mg de două ori pe zi	
Inhibitori ai fuziunii HIV		
Enfuvirtidă 90 mg de două ori pe zi	<u>etravirină*</u> ASC ↔ ^a C _{0h} ↔ ^a Concentrațiile de enfuvirtidă nu au fost studiate și nu se anticipează niciun efect * pe baza analizei farmacocineticii populaționale	Nu se anticipează nicio interacțiune, nici pentru INTELENCE, nici pentru enfuvirtidă, când sunt administrate concomitent.
Inhibitorii transferului de integrază		
Dolutegravir 50 mg o dată pe zi	<u>dolutegravir</u> ASC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C _{min} ↓ 0,12 (0,09-0,16) C _{max} ↓ 0,48 (0,43-0,54) <u>etravirină</u> ASC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔	Etravirina reduce semnificativ concentrația plasmatică a dolutegravir. Efectul etravirinei asupra concentrațiilor plasmatice a dolutegravir a fost compensat prin administrarea concomitentă de darunavir / ritonavir sau lopinavir / ritonavir, și este de așteptat să fie compensat de atazanavir / ritonavir. INTELENCE trebuie utilizat doar cu dolutegravir atunci când este administrat concomitent cu atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, sau lopinavir/ritonavir. Această combinație poate fi utilizată fără ajustări ale dozei.
Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg o dată pe zi + 600/100 mg de două ori pe zi	<u>dolutegravir</u> ASC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C _{min} ↓ 0,63 (0,52-0,77) C _{max} ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>etravirină</u> ASC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	
Dolutegravir + Lopinavir/ritonavir 50 mg o dată pe zi + 400/100 mg de două ori pe zi	<u>dolutegravir</u> ASC ↔ 1,11(1,02-1,20) C _{min} ↑ 1,28 (1,13-1,45) C _{max} ↔ 1,07 (1,02-1,13) <u>etravirină</u> ASC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	
Raltegravir 400 mg de două ori pe zi	<u>raltegravir</u> ASC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C _{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) C _{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15) <u>etravirină</u> ASC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C _{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) C _{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE și raltegravir pot fi utilizate fără ajustări ale dozei

ANTIARITMICE		
Digoxină 0,5 mg în doză unică	<u>digoxină</u> ASC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE și digoxina pot fi utilizate fără ajustări ale dozei. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor de digoxină când digoxina este asociată cu INTELENCE.
Amiodaronă Bepiril Disopiramidă Flecainidă Lidocaină (în administrare sistemică) Mexiletină Propafenonă Chinidină	Nu au fost studiate. Se anticipează ca INTELENCE să scadă concentrațiile plasmatice ale acestor antiaritmice	Se recomandă prudență și monitorizarea concentrațiilor terapeutice ale antiaritmice, dacă este posibil, când sunt administrate concomitent cu INTELENCE.
ANTIBIOTICE		
Azitromicină	Nu a fost studiată. Având în vedere calea de eliminare biliară a azitromicinei, nu se anticipează nicio interacțiune medicamentoasă între azitromicină și INTELENCE	INTELENCE și azitromicina pot fi utilizate fără ajustarea dozei.
Claritromicină 500 mg de două ori pe zi	<u>claritromicină</u> ASC ↓ 0,61 (0,53-0,69) C _{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) C _{max} ↓ 0,66 (0,57-0,77) <u>14-OH-claritromicină</u> ASC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C _{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) C _{max} ↑ 1,33 (1,13-1,56) <u>etravirină</u> ASC ↑ 1,42 (1,34-1,58) C _{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C _{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Expunerea la claritromicină a fost scăzută de etravirină; totuși, concentrația metabolitului activ, 14-OH-claritromicină, a fost crescută. Deoarece 14-OH-claritromicina și-a redus activitatea față de complexul <i>Mycobacterium avium</i> (CMA), activitatea per ansamblu față de acest agent patogen poate fi alterată; ca urmare, trebuie luate în considerare alternative ale claritromicinei în tratamentul infecției cu CMA.
ANTICOAGULANTE		
Warfarină	Nu a fost studiată. Se anticipează ca etravirina să crească concentrațiile de warfarină.	Se recomandă monitorizarea raportului internațional normalizat (INR) când warfarina este asociată cu INTELENCE.
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină Fenobarbital Fenitoină	Nu au fost studiate. Se anticipează ca fenobarbitalul, carbamazepina și fenitoina să scadă concentrația plasmatică de etravirină.	Asociere nerecomandată.
ANTIFUNGICE		
Fluconazol 200 mg o dată dimineața	<u>fluconazol</u> ASC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C _{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) C _{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) <u>etravirină</u> ASC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C _{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) C _{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE și fluconazol pot fi utilizate fără ajustări ale dozei.

Itraconazol Ketoconazol Posaconazol	Nu au fost studiate. <u>Posaconazolul</u> , un inhibitor puternic al CYP3A4, poate crește concentrațiile plasmatice de etravirină. <u>Itraconazolul</u> și <u>ketoconazolul</u> sunt inhibitori puternici, dar și substraturi pentru CYP3A4. Utilizarea sistemică concomitentă a itraconazolului sau ketoconazolului și a etravirinei poate crește concentrațiile plasmatice de etravirină. Simultan, concentrațiile plasmatice de itraconazol sau ketoconazol pot fi scăzute de etravirină.	INTELENCE și aceste antifungice pot fi utilizate fără ajustări ale dozei.
Voriconazol 200 mg de două ori pe zi	<u>voriconazol</u> ASC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C _{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) C _{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) <u>etravirină</u> ASC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C _{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) C _{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)	INTELENCE și voriconazol pot fi utilizate fără ajustări ale dozei.
ANTIMALARICE		
Artemeter/ Lumefantrine 80/480 mg, 6 doze la 0, 8, 24, 36, 48 și 60 de ore	<u>artemeter</u> ASC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C _{min} ↓ 0,82 (0,67-1,01) C _{max} ↓ 0,72 (0,55-0,94) <u>dihidroartemisinină</u> ASC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C _{min} ↓ 0,83 (0,71-0,97) C _{max} ↓ 0,84 (0,71-0,99) <u>lumefantrină</u> ASC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C _{min} ↔ 0,97 (0,83-1,15) C _{max} ↔ 1,07 (0,94-1,23) <u>etravirină</u> ASC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C _{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C _{max} ↔ 1,11 (1,06-1,17)	Se recomandă monitorizarea atentă a răspunsului la antimalarice în cazul administrării concomitente de INTELENCE și artemeter/lumefantrină deoarece scăderea observată a expunerii la artemeter și /sau la metabolitului său activ, dihidroartemisinină, poate avea ca rezultat scăderea eficacității antimalarice. Nu este necesară ajustarea dozei de INTELENCE.
ANTIMICOBACTERIENE		
Rifampicină Rifapentină	Nu au fost studiate. Se anticipează ca rifampicina și rifapentina să scadă concentrația plasmatică a etravirinei. INTELENCE trebuie utilizat în asociere cu un IP potențat. Rifampicina este contraindicată în asociere cu IP potențați.	Asocierea nu este recomandată.

Rifabutină 300 mg o dată pe zi	Asociat cu un IP potențat: Nu a fost efectuat niciun studiu de interacțiune medicamentoasă. Pe baza datelor anterioare, se poate anticipa o scădere a expunerii la etravirină, în timp ce se anticipează o creștere a expunerii la rifabutină și în special la 25-O-dezacetil-rifabutină. Fără asocierea unui IP potențat (în afara indicației recomandate pentru etravirină): <u>rifabutină</u> ASC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C_{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) C_{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03) <u>25-O-dezacetil-rifabutină</u> ASC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C_{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) C_{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00) <u>etravirină</u> ASC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C_{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) C_{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)	Asocierea de INTELENCE cu un IP potențat și rifabutină trebuie utilizată cu precauție, din cauza riscului de scădere a expunerii la etravirină și riscului de expunere crescută la rifabutină și 25-O-dezacetil-rifabutină. Se recomandă o monitorizare atentă a răspunsului virologic și a reacțiilor adverse asociate rifabutinei. Vă rugăm să consultați informațiile despre medicament ale IP potențat asociat, pentru a efectua ajustările dozei de rifabutină care vor fi utilizate.
BENZODIAZEPINE		
Diazepam	Nu a fost studiată; se anticipează ca etravirina să crească concentrațiile plasmatice de diazepam.	Trebuie luate în considerare alternative la diazepam.
CORTICOSTEROIZI		
Dexametazonă (pe cale sistemică)	Nu a fost studiată. Se anticipează ca dexametazona să scadă concentrațiile plasmatice ale etravirinei.	Dexametazona pe cale sistemică trebuie utilizată cu precauție sau trebuie luate în considerare căi alternative, în special în utilizarea cronică.
CONTRACEPTIVE PE BAZĂ DE ESTROGENI		
Etinilestradiol 0,035 mg o dată pe zi Noretindronă 1 mg o dată pe zi	<u>etinilestradiol</u> ASC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C _{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) C _{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) <u>noretindronă</u> ASC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C _{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) C _{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) <u>etravirină</u> ASC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Asocierea de contraceptive pe bază de estrogeni și/sau de progesteron și INTELENCE poate fi utilizată fără ajustări ale dozei.
ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ ASUPRA VIRUSULUI HEPATIC C (VHC)		
Ribavirină	Nu a fost studiată, dar nu se anticipează interacțiuni, având în vedere eliminarea ribavirinei pe cale renală.	Administrarea concomitentă de INTELENCE și ribavirină poate fi utilizată fără ajustări ale dozei.
Daclatasvir	Nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de etravirină și daclatasvir poate scădea concentrațiile daclatasvir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de INTELENCE și daclatasvir.
Elbasvir/grazoprevir	Nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de etravirină și elbasvir/grazoprevir poate scădea concentrațiile elbasvir și ale grazoprevir, conducând la scăderea efectului terapeutic al elbasvir/grazoprevir	Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

PREPARATE PE BAZĂ DE PLANTE MEDICINALE		
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nu a fost studiată. Se anticipează ca sunătoarea să scadă concentrațiile plasmatice ale etravirinei	Asocierea nu este recomandată.
INHIBITORI AI HMG Co-A REDUCTAZEI		
Atorvastatină 40 mg o dată pe zi	<u>atorvastatină</u> ASC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-OH-atorvastatină</u> ASC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>etvirină</u> ASC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	Asocierea de INTELENCE și atorvastatină poate fi administrată fără ajustări ale dozei; cu toate acestea, doza de atorvastatină poate necesita ajustări pe baza răspunsului clinic
Fluvastatină Lovastatină Pravastatină Rosuvastatină Simvastatină	Nu a fost studiată. Nu se anticipează nicio interacțiune între pravastatină și etvirină. Lovastatina, rosuvastatina și simvastatina sunt substraturi pentru CYP3A4 și administrarea concomitentă cu etvirină poate determina concentrații plasmatice mai mici ale inhibitorului de HMG Co-A reductază. Fluvastatina și rosuvastatina sunt metabolizate pe calea CYP2C9 și administrarea concomitentă cu etvirină poate determina concentrații plasmatice mai mari ale inhibitorului de HMG Co-A reductază.	Pot fi necesare ajustări ale dozei acestor inhibitori ai HMG Co-A reductazei.
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H ₂		
Ranitidină 150 mg de două ori pe zi	<u>etvirină</u> ASC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE poate fi administrat concomitent cu antagoniști ai receptorilor H ₂ , fără ajustări ale dozei
IMUNOSUPRESOARE		
Ciclosporină Sirolimus Tacrolimus	Nu au fost studiate. Se anticipează ca etvirina să scadă concentrațiile plasmatice de ciclosporină, sirolimus și tacrolimus.	Administrarea concomitentă cu imunosupresoare sistemice trebuie efectuată cu precauție, deoarece concentrațiile plasmatice de ciclosporină, sirolimus și tacrolimus pot fi afectate când sunt administrate concomitent cu INTELENCE.
ANALGEZICE OPIOIDE		
Metadonă doze individuale variind de la 60 mg la 130 mg o dată pe zi	<u>R(-) metadonă</u> ASC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) <u>S(+) metadonă</u> ASC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C _{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) C _{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>etvirină</u> ASC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Nu au fost necesare modificări în dozajul metadonei având în vedere starea clinică în cursul și după perioada de administrare concomitentă cu INTELENCE.

INHIBITORII FOSFODIESTERAZEI-5 (PDE-5)		
Sildenafil 50 mg în doză unică Tadalafil Vardenafil	<u>sildenafil</u> ASC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-demetil-sildenafil</u> ASC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Utilizarea concomitentă de inhibitori ai 5-fosfodiesterazei cu INTELENCE poate necesita ajustarea dozei de inhibitor al 5-fosfodiesterazei pentru a atinge efectul clinic dorit.
ANTIAGREGANTE PLACHETARE		
Clopidogrel	Datele <i>in vitro</i> arată că etravirina are proprietăți inhibitorii asupra CYP2C19. Prin urmare, este posibil ca etravirina să inhibe metabolizarea clopidogrelului la metabolitul său activ prin această inhibare a CYP2C19 <i>in vivo</i> . Nu a fost demonstrată relevanța clinică a acestei interacțiuni.	Ca măsură de precauție, se recomandă descurajarea utilizării concomitente a etravirinei și a clopidogrelului.
INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI		
Omeprazol 40 mg o dată pe zi	<u>etravirină</u> ASC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE poate fi administrat concomitent cu inhibitorii pompei de protoni, fără ajustări ale dozei.
INHIBITORII SELECTIVI AI RECAPTĂRII SEROTONINEI (ISRS)		
Paroxetină 20 mg o dată pe zi	<u>paroxetină</u> ASC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C _{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) C _{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) <u>etravirină</u> ASC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) C _{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE poate fi administrat concomitent cu paroxetină fără ajustări ale dozei.

^a Comparatie pe baza unui control anamnestic.

^b În studiu s-a utilizat fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg o dată pe zi.

Notă: În interacțiunile medicamentoase, au fost utilizate formulări și/sau doze diferite de etravirină, care au determinat expuneri similare și, ca urmare, interacțiunile relevante pentru o formulare sunt relevante și pentru cealaltă.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Ca regulă generală, atunci când se decide utilizarea de medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV la femeile gravide și, consecutiv, pentru reducerea riscului de transmitere verticală a HIV la nou-născut, trebuie luate în considerare datele din studiile la animale, precum și experiența clinică la femeile gravide, pentru a caracteriza siguranța asupra fătului.

Transferul placentar a fost observat la femeile de șobolan gestante, dar nu se știe dacă transferul placentar de etravirină apare și la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra gestației, dezvoltării embrionare/fetale, parturii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Pe baza datelor din studiile la animale, este puțin probabil riscul de malformații la om. Datele clinice nu ridică probleme de siguranță, dar sunt foarte limitate.

Alăptarea

Etravirina se excretă în laptele uman.

Din cauza riscului de reacții adverse la sugarii alăptați, femeile trebuie instruite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu INTELENCE.
Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu alăpteze pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul etravirinei asupra fertilității la om. La șobolani, nu s-a observat niciun efect asupra capacității de împerechere sau fertilității în cursul tratamentului cu etravirină (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

INTELENCE are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu au fost efectuate studii privind efectele INTELENCE asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Reacții adverse cum sunt somnolență și vertij au fost raportate la pacienții tratați cu etravirină și trebuie luate în considerare în evaluarea capacității pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente (incidență $\geq 10\%$) reacții adverse de toate intensitățile, raportate pentru etravirină, au fost erupție cutanată tranzitorie, diaree, greață și cefalee. În studiile de fază III, ratele de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse au fost de 7,2% în cazul pacienților tratați cu etravirină. Cea mai frecventă reacție adversă care a dus la întreruperea tratamentului a fost erupția cutanată tranzitorie.

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la pacienții tratați cu etravirină sunt rezumate în tabelul 3. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 3: Reacții adverse observate în urma tratamentului cu etravirină administrat în studiile clinice și după punerea pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Categorie de frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	frecvente	trombocitopenie, anemie, valori scăzute de neutrofile
	mai puțin frecvente	număr scăzut de leucocite
Tulburări ale sistemului imunitar	frecvente	hipersensibilitate la medicament
	mai puțin frecvente	sindrom de reactivare imună
Tulburări metabolice și de nutriție	frecvente	diabet zaharat, hiperglicemie, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, valori scăzute ale lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL), hiperlipidemie, dislipidemie, anorexie
Tulburări psihice	frecvente	anxietate, insomnie, tulburări de somn
	mai puțin frecvente	stare confuzională, dezorientare, coșmaruri, nervozitate, vise anormale
Tulburări ale sistemului nervos	foarte frecvente	cefalee
	frecvente	neuropatie periferică, parestezie, hipoestezie, amnezie, somnolență

	mai puțin frecvente	convulsii, sincopă, tremor, hipersomnie, tulburări de atenție
Tulburări oculare	frecvente	vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	mai puțin frecvente	vertij
Tulburări cardiace	frecvente	infarct miocardic
	mai puțin frecvente	fibrilație atrială, angină pectorală
Tulburări vasculare	frecvente	hipertensiune arterială
	rare	accident vascular cerebral hemoragic ^a
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	frecvente	dispnee de efort
	mai puțin frecvente	bronhospasm
Tulburări gastrointestinale	foarte frecvente	diaree, greață
	frecvente	boală de reflux gastroesofagian, vărsături, durere abdominală, distensie abdominală, flatulență, gastrită, constipație, xerostomie, stomatită, valori crescute ale lipazei, valori crescute ale amilazei sanguine
	mai puțin frecvente	pancreatită, hematemă, eructații
Tulburări hepatobiliare	frecvente	valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT), valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST)
	mai puțin frecvente	hepatită, steatoză hepatică, hepatită citolitică, hepatomegalie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	foarte frecvente	erupție cutanată tranzitorie
	frecvente	transpirații nocturne, xerodermie, prurigo
	mai puțin frecvente	angioedem ^a , edem facial, hiperhidroză
	rare	sindrom Stevens-Johnson ^a , eritem polimorf ^a
	foarte rare	necroliză epidermică toxică ^a , DRESS ^b
Tulburări renale și ale căilor urinare	frecvente	insuficiență renală, valori crescute ale creatininei sanguine
Tulburări ale aparatului genital și sânului	mai puțin frecvente	ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	frecvente	fatigabilitate
	mai puțin frecvente	apatie

^a Aceste reacții adverse au fost observate în alte studii clinice decât DUET-1 și DUET-2.

^b Aceste reacții adverse au fost identificate după punerea pe piață a etravirinei.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Erupție cutanată tranzitorie

Erupția cutanată tranzitorie a fost de intensitate ușoară până la moderată, în general maculară până la maculopapulară sau eritematoasă, în majoritatea cazurilor a apărut în a doua săptămână de tratament, și a fost rară după săptămâna 4. Erupția cutanată tranzitorie a fost în majoritatea cazurilor autolimitantă și, în general, s-a remis după 1-2 săptămâni de tratament continuu (vezi pct. 4.4). Incidența erupției cutanate tranzitorii a fost mai mare la femei, comparativ cu bărbați, în brațul de tratament cu etravirină în studiile DUET (erupții cutanate tranzitorii de grad ≥ 2 s-au raportat la 9/60 [15,0%] dintre femei, în comparație cu 51/539 [9,5%] dintre bărbați; întreruperile tratamentului din cauza erupțiilor cutanate tranzitorii au fost raportate la 3/60 [5,0%] dintre femei, în comparație cu 10/539 [1,9%] la bărbați) (vezi pct. 4.4). Nu au fost diferențe în funcție de sex în ceea ce privește severitatea sau întreruperea tratamentului din cauza erupției cutanate tranzitorii. Datele clinice sunt limitate și nu poate fi exclus un risc crescut de reacții cutanate la pacienții cu antecedente de reacții cutanate asociate cu utilizarea INNRT (vezi pct. 4.4).

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutății corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatiche și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Sindrom de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV cu imunodeficiență severă la inițierea terapiei antiretrovirale combinate, poate să apară o reacție inflamatorie la infecții oportuniste asimptomatice sau reziduale (TARC). De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză

S-au raportat cazuri de osteonecroză, în special la pacienți cu factori de risc generali cunoscuți, boală HIV în stadiu avansat și expunere de lungă durată la tratamentul antiretroviral. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți (cu vârsta între 1 an și sub 18 ani)

Evaluarea siguranței la copii și adolescenți se bazează pe două studii cu un singur braț de tratament. PIANO (TMC125-C213) este un studiu de fază II efectuat la 101 pacienți copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 18 ani, cu infecție HIV-1, tratați cu antiretrovirale, cărora li s-a administrat INTELENCE în asociere cu alte antiretrovirale. TMC125-C234/IMPAACT P1090 este un studiu de fază I/II, efectuat la 26 de pacienți copii, cu vârsta cuprinsă între 1 an și sub 6 ani cu infecție HIV-1, tratați cu antiretrovirale, cărora li s-a administrat INTELENCE în asociere cu alte antiretrovirale (vezi pct. 5.1).

În studiile PIANO și TMC125-C234/IMPAACT P1090, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la pacienții copii și adolescenți au fost comparabile cu cele observate la adulți. În studiul PIANO, erupțiile cutanate tranzitorii s-au raportat mai frecvent la subiecții de sex feminin decât la cei de sex masculin (erupții cutanate tranzitorii de grad ≥ 2 s-au raportat la 13/64 [20,3%] dintre subiecții de sex feminin în comparație cu 2/37 [5,4%] la subiecții de sex masculin); întreruperile tratamentului din cauza erupțiilor cutanate tranzitorii s-au raportat la 4/64 [6,3%] dintre subiecții de sex feminin în comparație cu 0/37 [0%] la subiecții de sex masculin (vezi pct. 4.4). În majoritatea cazurilor, erupțiile cutanate tranzitorii au fost ușoare spre moderate, de tip maculopapular și au apărut în a doua săptămână de tratament. Erupțiile cutanate tranzitorii au fost cel mai frecvent autolimitante și, în general, s-au remis în decurs de 1 săptămână de tratament continuu.

Într-un studiu retrospectiv, de cohortă, desfășurat după punerea pe piață, studiu care urmărea să fundamenteze profilul de siguranță pe termen lung al etravirinei la copiii și adolescenții infectați cu HIV 1 cărora li s-a administrat etravirină împreună cu alte antiretrovirale HIV 1 (N = 182), incidența sindromului Stevens-Johnson raportat a fost mai mare mai mare (1%) comparativ cu studiile clinice desfășurate la pacienți adulți (< 0,1%).

Alte grupe speciale de pacienți

Pacienți infectați concomitent cu virusul hepatitic B și/sau hepatitic C

În analiza coroborată pentru DUET-1 și DUET-2, incidența evenimentelor adverse hepatice a avut tendința să fie mai mare la subiecții infectați concomitent tratați cu etravirină, comparativ cu subiecții infectați concomitent din grupul placebo. INTELENCE trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți (vezi, de asemenea, pct. 4.4 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există date referitoare la simptomele supradozajului cu etravirină, dar este posibil ca cele mai frecvente reacții adverse la etravirină, de exemplu, erupții cutanate tranzitorii, diaree, greață și cefalee să fie cele mai frecvente simptome observate. Nu există antidot specific pentru supradozajul cu etravirină. Tratamentul supradozajului cu INTELENCE constă în măsuri generale de susținere incluzând monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Deoarece etravirina este legată în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să aibă ca rezultat îndepărtarea unei cantități semnificative din substanța activă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale de uz sistemic, inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei, codul ATC: J05AG04.

Mecanism de acțiune

Etravirina este un INNRT al virusului de tip 1 al imunodeficienței umane (HIV-1). Etravirina se leagă direct de revers transcriptază (RT) și blochează ADN polimeraza ARN- și ADN-dependentă, prin dezagregarea centrului catalitic al enzimei.

Activitate antivirală *in vitro*

Etravirina este activă împotriva virusului HIV-1 de tip sălbatic în liniile de celule T și în celulele răspunsului imun primar cu valori mediane ale CE_{50} cuprinse între 0,9 și 5,5 nM. Etravirina a demonstrat activitate împotriva izolatelor primare de HIV-1 grup M (subtipurile A, B, C, D, E, F și G) și HIV-1 grup O, cu valori ale CE_{50} cuprinse între 0,3 și 1,7 nM, respectiv între 11,5 și 21,7 nM. Deși etravirina este a demonstrat activitate *in vitro* împotriva tipului sălbatic de HIV-2 cu valori mediane ale CE_{50} cuprinse între 5,7 și 7,2 μ M, tratamentul infecției cu HIV-2 cu etravirină nu este recomandat în absența datelor clinice. Etravirina își menține acțiunea împotriva tulpinilor de HIV-1 rezistente la inhibitorii nucleozidici ai revers transcriptazei și/sau inhibitorii de protează. În plus, etravirina demonstrează o modificare a $CE_{50} \leq 3$ ori față de 60% dintre cele 6171 izolate clinice rezistente la INNRT.

Rezistență

Eficacitatea etravirinei în relație cu rezistența la INNRT la momentul inițial a fost analizată în principal cu etravirina administrată în asociere cu darunavir/ritonavir (DUET-1 și DUET-2). Inhibitorii de protează potențați, cum sunt darunavir/ritonavir, arată o limită mai mare a rezistenței în comparație cu alte clase de antiretrovirale. Valorile critice pentru reducerea eficacității etravirinei (> 2 mutații asociate cu etravirina la momentul inițial, vezi secțiunea rezultate clinice) sunt valabile atunci când etravirina este administrată în asociere cu un inhibitor de protează potențat. Această valoare critică ar putea fi mai mică în terapia combinată antiretrovirală care nu conține un inhibitor de protează potențat.

În studiile clinice de fază III DUET-1 și DUET-2, mutațiile care au apărut cel mai frecvent la pacienții cu eșec virologic la regimurile de tratament care includeau etravirină au fost V108I, V179F, V179I, Y181C și Y181I, ce au apărut, de regulă, pe fundalul altor mutații multiple asociate cu rezistența (MAR) la INNRT. În toate celelalte studii clinice efectuate cu etravirină la pacienții infectați cu HIV-1, următoarele mutații au apărut cel mai frecvent: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C și H221Y.

Rezistență încrucișată

După eșecul virologic al unui regim de tratament care conține etravirină, nu se recomandă tratamentul

pacienților cu efavirenz și/sau nevirapină.

Eficacitate și siguranță clinică

Pacienți adulți care au fost tratați anterior

Studii pivot

Datele privind eficacitatea etravirinei au la bază datele rezultate la 48 săptămâni din două studii clinice de fază III, DUET-1 și DUET-2. Aceste studii au avut un design identic și în fiecare studiu s-a observat o eficacitate similară a etravirinei. Rezultatele de mai jos sunt datele coroborate din cele două studii.

Caracteristicile studiilor

- Protocol: studii randomizate (1:1), dublu orb, placebo-controlate.
- Tratament: etravirină față de placebo, suplimentar unui tratament de fond (TF) care cuprinde darunavir/ritonavir (DRV/r), IN(t)RT selectate de investigator și opțional enfuvirtidă (ENF).
- Criterii de includere majore:
 - încărcare virală plasmatică HIV-1 > 5000 copii ARN HIV-1/ml la screening
 - 1 sau mai multe mutații asociate cu rezistența (MAR) la INNRT la screening sau de la analiza genotipică anterioară (de exemplu rezistență arhivată)
 - 3 sau mai multe mutații IP primare la screening
 - aflat în regim stabil de tratament antiretroviral de cel puțin 8 săptămâni.
- Stratificare: randomizarea a fost stratificată prin utilizarea intenționată a ENF în TF, utilizarea anterioară de darunavir și screeningul încărcăturii virale.
- Răspunsul virologic a fost definit ca atingerea unei încărcături virale nedetectabile (< 50 copii ARN HIV-1/ml).

Rezumatul rezultatelor de eficacitate

Tabelul 4: Date agregate la 48 săptămâni din DUET-1 și DUET-2

	Etravirină + TF N=599	Placebo + TF N=604	Diferența în tratament (ÎÎ 95%)
<i>Caracteristici inițiale</i>			
Valori plasmatice mediane ale ARN HIV-1	4,8 log ₁₀ copii/ml	4,8 log ₁₀ copii/ml	
Număr median de celule CD ₄	99 x 10 ⁶ celule/l	109 x 10 ⁶ celule/l	
<i>Rezultate</i>			
Încărcătură virală nedetectabilă confirmată (< 50 copii ARN HIV-1/ml) ^a n (%)			
General	363 (60,6%)	240 (39,7%)	20,9% (15,3%; 26,4%) ^d
ENF <i>de novo</i>	109 (71,2%)	93 (58,5%)	12,8% (2,3%; 23,2%) ^f
ENF non <i>de novo</i>	254 (57,0%)	147 (33,0%)	23,9% (17,6%; 30,3%) ^f
< 400 copii ARN HIV-1 /ml ^a n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%) ^d
ARN HIV-1 log ₁₀ modificări medii față de valoarea inițială (log ₁₀ copii/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c
Media modificărilor față de numărul inițial de celule CD4 (x 10 ⁶ /l) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Orice boală definitivă pentru SIDA și/sau deces n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9%; -0,9%) ^c

- ^a Atribuite conform algoritmului TLOVR (TLOVR=Time to Loss of Virologic Response, timpul până la pierderea răspunsului virologic)
- ^b Non-completarea este atribuită ca eșec (NC=F).
- ^c Diferențele de tratament au la bază mediile celor mai mici pătrate dintr-un model ANCOVA ce cuprinde factorii de stratificare. Valoarea $p < 0,0001$ pentru scăderea medie a ARN HIV-1; valoarea $p=0,0006$ pentru media modificărilor în numărul de celule CD4.
- ^d Interval de încredere în jurul diferențelor observate în rata răspunsurilor; valoarea $p < 0,0001$ din modelul de regresie logistică, ce cuprinde și factorii de stratificare.
- ^e Interval de încredere în jurul diferențelor observate ale ratelor de răspuns; valoarea $p = 0,0408$.
- ^f Interval de încredere în jurul diferențelor observate în rata de răspuns; valoarea p din testul CMH pentru controlul factorilor de stratificare = 0,0199 pentru *de novo*, și $< 0,0001$ pentru cei non *de novo*.

Deoarece a existat o interacțiune semnificativă între tratament și ENF, analiza principală a fost efectuată pentru 2 straturi ENF (pacienți care au reutilizat sau nu ENF față de pacienți utilizând ENF *de novo*). Rezultatele la 48 săptămâni din cadrul analizei coroborate pentru studiile DUET-1 și DUET-2 au demonstrat faptul că brațul de tratament cu etravirină a fost superior brațului placebo indiferent dacă ENF a fost utilizat *de novo* ($p = 0,0199$) sau nu ($p < 0,0001$). Rezultatele acestei analize (cu date la 48 săptămâni) în funcție de stratificarea ENF sunt prezentate în tabelul 4.

Un număr semnificativ mai mic de pacienți din brațul de tratament cu etravirină a atins un criteriu final de evaluare (boală definită pentru SIDA și/sau deces) în comparație cu brațul placebo ($p=0,0408$).

O analiză de subgrup a răspunsului virologic (definit ca încărcătură virală < 50 copii ARN HIV-1/ml) la săptămâna 48 în funcție de valoarea inițială a încărcării virale și de numărul inițial de celule CD4 (date coroborate din studiile DUET) este prezentată în tabelul 5.

Tabelul 5: Date coroborate din DUET-1 și DUET-2

Subgrupuri	Proporția subiecților cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml în săptămâna 48	
	Etravirină + TF N = 599	Placebo + TF N = 604
Valori inițiale ale ARN HIV-1		
< 30000 copii/ml	75,8%	55,7%
≥ 30000 și < 100000 copii/ml	61,2%	38,5%
≥ 100000 copii/ml	49,1%	28,1%
Număr inițial de celule CD4 ($\times 10^6/l$)		
< 50	45,1%	21,5%
≥ 50 și < 200	65,4%	47,6%
≥ 200 și < 350	73,9%	52,0%
≥ 350	72,4%	50,8%

Notă: Atribuite după algoritmul TLOVR (TLOVR=timpul până la pierderea răspunsului virologic)

Genotipul sau fenotipul inițial și analiza rezultatelor virologice

În DUET-1 și DUET-2, prezența la momentul inițial a 3 sau mai multe din următoarele mutații: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A și G190S (MAR la etravirină) a fost asociată cu un răspuns virologic scăzut la etravirină (vezi tabelul 6). Aceste mutații individuale au apărut în prezența altor MAR la INNRT. Mutația V179F nu a fost niciodată prezentă fără a fi însoțită de mutația Y181C.

Concluziile privind relevanța mutațiilor particulare sau tiparelor de mutații fac obiectul modificărilor în funcție de datele suplimentare și se recomandă ca întotdeauna să se consulte sistemele de interpretare actuală pentru analiza rezultatului testelor de rezistență.

Tabelul 6: Proportia de subiecți cu < 50 copii/ml ARN HIV-1 la săptămâna 48 în funcție de numărul inițial de MAR la etravirină în populația fără eșec virologic, din studiile coroborate DUET-1 și DUET-2

Număr inițial de MAR la etravirină*	Brațe de tratament cu etravirină N = 549	
	ENF reutilizat/neutilizat	ENF <i>de novo</i>
Toate gradele	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)
	Brațe cu placebo N = 569	
Toate gradele	37,1% (147/396)	64,1% (93/145)

* MAR la etravirină = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S

Notă: tuturor pacienților din studiile clinice DUET li s-a administrat un tratament de fond constând din darunavir/rtv, INRT selectate de investigator și, opțional, enfuvirtidă.

Prezența numai a K103N, care a fost mutația INNRT cu cea mai mare prevalență în DUET-1 și DUET-2 la momentul inițial, nu a fost identificată ca o mutație asociată cu rezistența la etravirină. În plus, prezența numai a acestei mutații nu a afectat răspunsul în brațul de tratament cu etravirină. Sunt necesare date suplimentare pentru a putea trage concluzii referitoare la influența K103N când se asociază alte mutații INNRT.

Datele din studiile DUET sugerează că valoarea inițială a modificărilor CE₅₀ la etravirină a fost un factor predictiv al rezultatului virologic, cu răspunsuri scăzând gradat, observate peste FC 3 și FC 13. Aceste subgrupuri FC au la bază populații selecționate de pacienți în studiile DUET-1 și DUET-2 și nu se intenționează să reprezinte valori critice definitorii de sensibilitate clinică pentru etravirină.

Studii exploratorii comparative cu inhibitori de protează la pacienții netratați anterior cu inhibitori de protează (studiul clinic TMC 125-C227)

TMC125-C227 a fost un studiu clinic explorator, randomizat, controlat activ, deschis, care a investigat eficacitatea și siguranța etravirinei într-o schemă de tratament care nu este aprobată în indicația curentă. În studiul TMC125, etravirina (N = 59) a fost administrată cu 2 INRT selectate de investigator (de exemplu fără IP potențat de ritonavir) și comparat cu o asociere selectată de investigator, formată dintr-un IP cu 2 INRT (N = 57). Populația inclusă în studiu a cuprins pacienți netratați anterior cu IP și pacienți tratați cu INNRT cu dovezi de rezistență la INNRT.

În săptămâna 12, răspunsul virologic a fost mai mare în brațul de control cu IP (-2,2 log₁₀ copii/ml față de valoarea inițială; n = 53), comparativ cu brațul cu etravirină (-1,4 log₁₀ copii/ml față de valoarea inițială; n = 40). Această diferență între brațele de tratament a fost semnificativă statistic.

Pe baza acestor rezultate ale studiilor clinice, etravirina nu este recomandată pentru utilizare în asociere numai cu IN(t)RT la pacienții care au prezentat eșec virologic în cursul unei scheme de tratament cu INNRT și IN(t)RT.

Copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți tratați anterior (cu vârsta între 6 ani și sub 18 ani)

PIANO este un studiu de fază II, cu un singur braț de tratament care a evaluat farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea etravirinei la 101 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 6 ani și sub 18 ani și cu greutate corporală minimă de 16 kg, cu infecție HIV-1, tratați anterior cu antiretrovirale. Studiul a înrolat pacienți care urmau un tratament stabil cu antiretrovirale, dar care înregistrau eșec virologic, cu o încărcătură virală plasmatică confirmată ARN HIV-1 ≥ 500 copii/ml. La selecție trebuia să se cunoască sensibilitatea virusului la etravirină.

Valorile plasmatice mediane inițiale ale ARN HIV-1 erau de 3,9 log₁₀ copii/ml, iar valoarea inițială mediană a numărului de celule CD4 era de 385 x 10⁶ celule/l.

Tabelul 7: Răspunsurile virologice (ITT - TLOVR), modificarea față de valorile inițiale exprimate în încărcătură virală log₁₀ (NC = F), precum și modificarea față de valoarea inițială a proporției și a numărului de celule CD4 (NC = F) în săptămâna 24 în studiile TMC125-C213 și studiile DUET agregate

Studiu Vârsta la screening Grupul de tratament	TMC125-C213 de la 6 la < 12 ani ETR N=41	TMC125-C213 de la 12 < 18 ani ETR N=60	TMC125-C213 de la 6 < 18 ani ETR N=101	Studiile DUET agregate ≥ 18 ani ETR N=599
Parametrii virologici				
Încărcătura virală < 50 copii/ml în săptămâna 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Încărcătura virală < 400 copii/ml în săptămâna 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
≥ 1 log ₁₀ scădere față de valoarea inițială în săptămâna 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Modificarea față de valoarea inițială în log ₁₀ încărcătură virală (copii/ml) în săptămâna 24, media (ES) și mediana (interval)	-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)
Parametrii imunologici				
Modificare față de valoarea inițială a numărului de celule CD4 (x 10 ⁶ celule/l), media(ES) și mediana (interval)	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)
Modificare față de inițial a proporției CD4, mediana (interval)	4% (-9; 20)	3% (-4; 14)	4% (-9; 20)	3% (-7; 23)

N = număr de subiecți cu date; n = număr de observații.

În săptămâna 48, 53,5% dintre toți pacienții copii și adolescenți aveau o încărcătură virală nedetectabilă confirmată, ARN HIV-1 < 50 copii/ml, în concordanță cu algoritmul TLOVR. Procentul de pacienți copii și adolescenți cu ARN HIV-1 < 400 copii/ml a fost de 63,4%. Modificarea medie a valorilor plasmatice ale ARN HIV-1 de la momentul inițial la săptămâna 48 a fost de -1,53 log₁₀ copii/ml, iar creșterea medie a numărului de celule CD4 față de momentul inițial a fost de 156 x 10⁶ celule/l.

Copii tratați anterior (cu vârsta cuprinsă între 1 an și sub 6 ani)

TMC125-C234/IMPAACT P1090 este un studiu de fază I/II care evaluează farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea INTELENCE la 20 de pacienți copii cu infecție HIV-1, tratați anterior cu antiretrovirale, cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani (cohorta I), și la 6 pacienți copii cu infecție HIV-1, tratați anterior cu antiretrovirale, cu vârsta cuprinsă între 1 an și sub 2 ani (cohorta II). Niciun pacient nu a fost înrolat în cohorta III (≥ 2 luni < 1 an). Studiul a înrolat pacienți care urmau un tratament stabil cu antiretrovirale, dar care înregistrau eșec virologic de cel puțin 8 săptămâni sau care au întrerupt tratamentul de cel puțin 4 săptămâni, cu antecedente de eșec virologic în timpul tratamentului cu antiretrovirale, cu o încărcătură virală plasmatică confirmată ARN HIV-1 mai mare de 1000 copii/ml și fără dovada unei rezistențe fenotipice la etravirină, la screening.

Tabelul 8 prezintă pe scurt rezultatele răspunsului virologic pentru studiul TMC125-C234/IMPAACT P1090.

Tabelul 8: Răspunsuri virologice (Evidențiere* ITT-FDA) în săptămâna 48 în studiul TMC125-C234/IMPAACT P1090

	Cohorta I Între 2 ani și sub 6 ani (N = 20)	Cohorta II Între 1 an și sub 2 ani (N = 6)
Valoare inițială		
Valori plasmatice ale ARN HIV-1	4,4 log ₁₀ copii/ml	4,4 log ₁₀ copii/ml
Număr median de celule CD4 + procentaj	817,5 × 10 ⁶ celule/l (27,6%)	1.491,5 × 10 ⁶ celule/l (26,9%)
Săptămâna 48		
Răspuns virologic (încărcare virală plasmatică <400 ARN HIV-1 copii/ml)	16/20 (80,0%)	1/6 (16,7%)
Modificare mediană a valorii plasmatice ARN HIV-1 de la valoarea inițială până în săptămâna 48	-2,31 log ₁₀ copii/ml	-0,665 log ₁₀ copii/ml
Modificare a numărului median de celule CD4+ de la valoarea inițială	298,5 × 10 ⁶ celule/l (5,15%)	0 × 10 ⁶ celule/l (-2,2%)

N=numărul de subiecți per grup de tratament.

* Intenția de tratament – Evidențiere abordată de FDA

Analizele de subgrup au arătat că pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani, răspunsul virusologic [ARN HIV < 400 copii/ml] a fost de 100,0% [6/6] pentru subiecții cărora li s-a administrat comprimatul întreg de etravirină, 100% [4/4] pentru subiecții cărora li s-a administrat o asociere de etravirină dizolvată în lichid și un comprimat întreg de etravirină și 60% [6/10] pentru subiecții cărora li s-a administrat etravirină dizolvată în lichid. Dintre cei 4 subiecți care nu au avut un răspuns virusologic și cărora li s-a administrat etravirină dizolvată în lichid, 3 au avut un eșec virusologic și probleme de aderență la tratament, și unul a întrerupt tratamentul înainte de săptămâna 48, din motive de siguranță.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu INTELENCE la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în infecția cu virusul imunodeficienței umane, conform deciziei privind Planurile de Investigație Pediatrică (PIP), în indicația aprobată (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Sarcină și postpartum

Într-un studiu în care s-a analizat administrarea etravirinei (200 mg de două ori pe zi) în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, desfășurat la 15 femei gravide în al doilea și al treilea trimestru de sarcină și postpartum s-a demonstrat că expunerea la etravirina totală a fost în general mai mare în timpul sarcinii, comparativ cu postpartum, iar fracțiunea liberă a etravirinei a fost mai mică (vezi pct. 5.2). Nu au existat date de siguranță noi, relevante clinic la mame sau la nou-născuții din acest studiu.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale etravirinei au fost evaluate la subiecți adulți sănătoși și la pacienți adulți și copii și adolescenți infectați cu HIV-1 și care au fost tratați. Expunerea la etravirină a fost mai mică (35-50%) la pacienții infectați cu HIV-1 decât la subiecții sănătoși.

Tabelul 9: Estimarea farmacocineticii populaționale pentru etravirină 200 mg de două ori pe zi la subiecți adulți cu infecție HIV-1 (date integrate din studiile de Fază III, la săptămâna 48)*

Parametru	Etravirină 200 mg de două ori pe zi N = 575
ASC _{12 ore} (ng•oră/ml)	
Media geometrică ± Deviația standard	4,522 ± 4,710
Mediana (Interval)	4,380 (458 – 59,084)
C _{0 ore} (ng/ml)	
Media geometrică ± Deviația standard	297 ± 391
Mediana (Interval)	298 (2 – 4,852)

* Toți subiecții cu infecție HIV-1 înrolați în studiile clinice de Fază III erau tratați cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi ca parte a tratamentului de fond. Așadar, estimările parametrilor farmacocinetici prezentate în tabel justifică reducerile parametrilor farmacocinetici ai etravirinei ca urmare a administrării asociate de etravirină cu darunavir/ritonavir.

Observație: Valoarea EC50 mediană ajustată de legare la proteine pentru celule MT4 infectate cu HIV-1/IIIB in vitro = 4 ng/ml.

Absorbție

Deoarece nu este disponibilă o formă farmaceutică de etravirină cu administrare intravenoasă, biodisponibilitatea absolută a etravirinei este necunoscută. După administrarea orală cu alimente, concentrația plasmatică maximă de etravirină este atinsă în general în decurs de 4 ore. La subiecții sănătoși, absorbția etravirinei nu este afectată de administrarea orală concomitentă de ranitidină sau omeprazol, medicamente care cresc pH-ul gastric.

Efectul alimentelor asupra absorbției

Expunerea sistemică (ASC) la etravirină a scăzut cu aproximativ 50% când etravirina a fost administrată în condiții de repaus alimentar, în comparație cu administrarea după o masă. Ca urmare, INTELENCE trebuie administrat după masă.

Distribuție

In vitro, etravirina este legată în proporție de 99,9% de proteinele plasmaticice, în principal de albumină (99,6%) și α_1 -glicoproteina acidă (97,66%-99,02%). Distribuția etravirinei în alte compartimente decât plasma (de exemplu lichidul cefalorahidian, secreții genitale) nu a fost evaluată la om.

Metabolizare

Studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani (MHU) indică metabolizarea oxidativă a etravirinei în principal pe calea sistemului enzimatic al citocromului P450 (CYP3A) și, într-o măsură mai mică, pe calea familiei CYP2C, urmată de glucuronoconjugare.

Eliminare

După administrarea unei doze de etravirină marcată radioactiv cu ¹⁴C, 93,7% și 1,2% din doza de ¹⁴C-etravirină administrată a fost regăsită în materiile fecale, respectiv în urină. Etravirina nemodificată regăsită în materiile fecale a reprezentat între 81,2% și 86,4% din doza administrată. Etravirina nemodificată din materiile fecale este probabil medicamentul neabsorbit. Etravirina nemodificată nu a fost detectată în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al etravirinei a fost de aproximativ 30-40 ore.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți (cu vârsta între 1 an și sub 18 ani)

Farmacocinetica etravirinei administrată la 122 de pacienți copii și adolescenți cu infecție HIV-1, tratați anterior, cu vârsta între 1 an și sub 18 ani și demonstrat că dozele administrate pe baza greutatei corporale au dus la o expunere la etravirină comparabilă cu cea observată la adulții tratați cu etravirină

200 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2 și 5.2). Estimările farmacocineticii populaționale pentru ASC_{12 ore} și C_{0 ore} ale etravirinei sunt prezentate pe scurt în tabelul de mai jos.

Tabelul 10: Parametri farmacocinetici pentru etravirină la pacienții copii și adolescenți, cu infecție HIV-1, tratați anterior, cu vârsta între 1 an și sub 18 ani [TMC125-C234/IMPAACT P1090 (analiza la 48 de săptămâni, farmacocinetică intensivă) și PIANO (analiza la 48 de săptămâni, populație farmacocinetică)]

Intervalul de vârstă (ani)	≥ 1 an < 2 ani (Cohorta II)	≥ 2 ani < 6 ani (Cohorta I)	6 ani < 18 ani
Parametru	Etravirină N = 6	Etravirină N = 15	Etravirină N = 101
ASC _{12 ore} (ng•oră/ml)			
Media geometrică ± deviația standard	3,328 ± 3,138	3,824 ± 3,613	3,729 ± 4,305
Mediana (Interval)	3,390 (1,148 – 9,989)	3,709 (1,221 – 12,999)	4,560 (62 – 28,865)
C _{0 ore} (ng/ml)			
Media geometrică ± deviația standard	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
Mediana (Interval)	147 (0 ^a - 503)	180 (54 - 908)	287 (2 – 2,276)

^a Un subiect din Cohorta II a avut concentrații de etravirină înainte de administrare sub limita de detecție, la vizita intensivă de evaluare a farmacocineticii.

Vârstnici

Analiza farmacocineticii populaționale la pacienții infectați cu HIV a arătat că farmacocinetica etravirinei nu este considerabil diferită în cadrul grupelor de vârstă (18 până la 77 ani) studiate, cu 6 subiecți având vârsta de 65 ani și peste (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Sex

Nu au fost observate diferențe semnificative între subiecții de sex masculin și cei de sex feminin în ceea ce privește profilul farmacocinetic. Un număr limitat de subiecți de sex feminin a fost inclus în aceste studii.

Rasă

Analiza farmacocineticii populaționale la pacienți infectați cu HIV nu a arătat nicio diferență aparentă în expunerea la etravirină între subiecții de rasă caucaziană, hispanici sau de culoare. Farmacocinetica la alte rase nu a fost evaluată suficient.

Insuficiență hepatică

Etravirina este metabolizată și eliminată în principal prin ficat. Într-un studiu care a comparat 8 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A conform clasificării Child-Pugh) cu 8 subiecți corespunzători de control și 8 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B conform clasificării Child-Pugh) cu 8 subiecți de control, dispoziția farmacocinetică a dozelor repetate de etravirină nu a fost modificată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Cu toate acestea, nu au fost evaluate concentrațiile fracțiunii libere. Este de așteptat ca expunerea la fracțiunea liberă a etravirinei să fie crescută. Nu se sugerează ajustarea dozelor, dar se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. INTELENCE nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh) și, ca urmare, nu este recomandat (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Infecție concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau hepatitic C

Analiza farmacocinetică populațională a pacienților din studiile DUET-1 și DUET-2 a arătat un clearance redus (putând determina o expunere crescută și alterarea profilului de siguranță) pentru etravirină la pacienții infectați cu HIV-1 și infecție concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau hepatitic C. Având în vedere datele limitate disponibile la pacienți infectați concomitent cu virus hepatitic B și/sau C, sunt necesare precauții speciale la administrarea INTELENCE la acești pacienți

(vezi pct. 4.4 și 4.8).

Insuficiență renală

Farmacocinetica etravirinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală. Rezultatele unui studiu de echilibru al masei cu etravirină marcată radioactiv cu ^{14}C au arătat că $< 1,2\%$ din doza de etravirină administrată este excretată în urină. Medicamentul nemodificat nu a fost decelat în urină, astfel încât impactul insuficienței renale asupra eliminării etravirinei se așteaptă să fie minim. Deoarece etravirina este legată în proporție mare de proteinele plasmatic, este puțin probabil că va fi îndepărtată în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală (vezi pct. 4.2).

Sarcină și postpartum

Studiul TMC114HIV3015 a analizat administrarea etravirinei 200 mg de două ori pe zi în asociere cu alte medicamente antiretrovirale la 15 femei gravide în al doilea și al treilea trimestru de sarcină și postpartum. Expunerea la etravirina totală după administrarea dozei de 200 mg de două ori pe zi ca parte a unui regim antiretroviral a fost, în general, mai mare în timpul sarcinii, comparativ cu postpartum (vezi tabelul 11). Diferențele au fost mai puțin pronunțate în cazul expunerii la fracțiunea liberă a etravirinei.

La femeile tratate cu etravirină 200 mg de două ori pe zi, valorile medii observate pentru $C_{\max}$, $\text{ASC}_{12 \text{ ore}}$ și $C_{\min}$ au fost mai mari în timpul sarcinii, comparativ cu postpartum. Valorile medii ale acestor parametri analizați la femeile în al doilea și al treilea trimestru de sarcină au fost comparabile.

Tabelul 11: Rezultatele farmacocinetice ale etravirinei totale după administrarea de etravirină 200 mg de două ori pe zi ca parte a unui regim antiretroviral, în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, al 3-lea trimestru de sarcină și postpartum

Farmacocinetica etravirinei Media $\pm$ DS (mediana)	Etravirină 200 mg de două ori pe zi administrată postpartum N=10	Etravirină 200 mg de două ori pe zi administrată în timpul celui de-al 2-lea trimestru N=13	Etravirină 200 mg de două ori pe zi administrată în timpul celui de-al 3-lea trimestru N=10 ^a
$C_{\min}$, ng/ml	269 $\pm$ 182 (284)	383 $\pm$ 210 (346)	349 $\pm$ 103 (371)
$C_{\max}$, ng/ml	569 $\pm$ 261 (528)	774 $\pm$ 300 (828)	785 $\pm$ 238 (694)
$\text{ASC}_{12 \text{ ore}}$, ng•ora/ml	5004 $\pm$ 2521 (5246)	6617 $\pm$ 2766 (6836)	6846 $\pm$ 1482 (6028)

^a n = 9 for $\text{ASC}_{12 \text{ ore}}$

Fiecare subiect a servit la propriul său control, precum și printr-o comparație intra-individuală s-a demonstrat ca valorile $C_{\min}$, $C_{\max}$ și $\text{ASC}_{12 \text{ ore}}$ ale etravirinei totale au fost de 1,2, 1,4 și respectiv 1,4 ori mai mari, în al doilea trimestru de sarcină, comparativ cu postpartum, și de 1,1, 1,4 și respectiv 1,2 ori mai mari, în al treilea trimestru de sarcină, comparativ cu postpartum.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea etravirinei la animale au fost efectuate la șoareci, șobolani, iepuri și câini. La șoareci, organele țintă identificate au fost ficatul și sistemul hemostatic. Cardiomiopatia hemoragică a fost observată numai la șoarecii masculi și a fost considerată secundară coagulopatiei severe mediată pe calea vitaminei K. La șobolan, organele țintă identificate au fost ficatul, tiroida și sistemul hemostatic. Expunerea la șoareci a fost echivalentă cu expunerea la om, în timp ce la șobolani valoarea înregistrată a fost sub expunerea clinică la doza recomandată. La câine, s-au observat modificări la nivelul ficatului și colecistului la expuneri de aproximativ 8 ori mai mari decât expunerea la om, observată la doza recomandată (200 mg de două ori pe zi).

Într-un studiu efectuat la șobolani, nu s-au constatat efecte asupra capacității de împerechere sau fertilității la niveluri de expunere echivalente cu cele de la om la doza clinică recomandată. Nu s-au constatat efecte teratogene ale etravirinei la șobolani și iepuri la expuneri echivalente cu cele observate

la om la doza clinică recomandată. Etravirina nu a avut niciun efect asupra dezvoltării puilor în cursul alăptării sau după înțărcare la expuneri materne echivalente cu cele observate la doza clinică recomandată.

Etravirina nu a avut efecte carcinogene la șobolani și șoarecii masculi. A fost observată o creștere a incidenței adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare la femelele de șoareci. Rezultatele hepatocelulare observate în cazul femelelor de șoareci sunt considerate în general specifice rozătoarelor, asociate cu inducerea enzimelor hepatice, și au o relevanță limitată la om. La cele mai mari doze testate, expunerile sistemice (pe baza ASC) la etravirină au fost de 0,6 ori (șoareci) și între 0,2 și 0,7 ori (șobolani) mai mari, comparativ cu cele observate la om la doza terapeutică recomandată (200 mg de două ori pe zi).

Studii *in vitro* și *in vivo* cu etravirină nu au pus în evidență un potențial mutagen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

INTELENCE 25 mg comprimate

Hipromeloză
Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Lactoză monohidrat

INTELENCE 100 mg comprimate

Hipromeloză
Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Lactoză monohidrat

INTELENCE 200 mg comprimate

Hipromeloză
Celuloză microcristalină silicifiată
Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

INTELENCE 25 mg comprimate

2 ani.

8 săptămâni după deschiderea flaconului.

INTELENCE 100 mg comprimate

2 ani.

INTELENCE 200 mg comprimate

2 ani.

6 săptămâni după deschiderea flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în flaconul original și a se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate. A nu se îndepărta plicurile cu desicant.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

INTELENCE 25 mg comprimate

Flaconul este din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) și conține 120 comprimate și 2 pliculețe cu desicant, prevăzut cu capac din polipropilenă (PP) cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare cutie conține un flacon.

INTELENCE 100 mg comprimate

Flaconul este din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) și conține 120 comprimate și 3 pliculețe cu desicant, prevăzut cu capac din polipropilenă (PP) cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare cutie conține un flacon.

INTELENCE 200 mg comprimate

Flaconul este din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) și conține 60 comprimate și 3 pliculețe cu desicant, prevăzut cu capac din polipropilenă (PP) cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pacienții care nu pot înghiți comprimatul(ele) întreg(i) pot dizolva comprimatul(ele) într-un pahar cu apă. Pacientul trebuie instruit să procedeze după cum urmează:

- comprimatul(ele) trebuie introdus(e) în 5 ml (1 linguriță) de apă, sau într-o cantitate suficientă de lichid astfel încât medicamentul să fie acoperit,
- se amestecă bine până când apa va avea un aspect lăptos,
- dacă se dorește, se mai poate adăuga apă sau alternativ suc de portocale sau lapte (pacienții nu trebuie să introducă comprimatele în suc de portocale sau lapte fără a adăuga mai întâi apă),
- se va bea imediat,
- paharul se va clăti de câteva ori cu apă, suc de portocale sau lapte și de fiecare dată se va înghiți întreg conținutul rezultat în urma clătirii pentru a se asigura administrarea completă a dozei de către pacient.

Comprimatul(ele) de INTELENCE dizolvat în lichid trebuie administrat înainte de alte medicamente antiretrovirale sub formă de lichid care pot necesita a fi administrate concomitent.

Pacientul și persoana care îl îngrijește trebuie instruiți să se adreseze medicului prescriptor dacă nu poate înghiți întreaga doză din comprimatul dizolvat în lichid (vezi pct. 4.4).

Trebuie evitată utilizarea băuturilor calde (> 40°C) sau a celor carbogazoase.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările

locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 august 2008
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 august 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII)
RESPONSABIL(RESPONSABILI) PENTRU ELIBERAREA
SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(RESPONSABILI) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa 1: Rezumatul caracteristicilor produsului, 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în Modulul 1.8.2. al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INTELENCE 25 mg comprimate
etravirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Un comprimat conține etravirină 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimat
120

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A nu se utiliza după 8 săptămâni de la prima deschidere a flaconului.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original și a se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate. A nu se îndepărta plicurile cu desicant.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/468/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

intenance 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚIILE CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

INTELENCE 25 mg comprimate
etravirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un comprimat conține etravirină 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimat
120

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original și a se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/468/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INTELENCE 100 mg comprimate
etravirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Un comprimat conține etravirină 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimat
120

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original și a se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate. A nu se îndepărta plicurile cu desicant.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/468/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

intenance 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚIILE CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

INTELENCE 100 mg comprimate
etravirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un comprimat conține etravirină 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimat
120

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original și a se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/468/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INTELENCE 200 mg comprimate
etravirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Un comprimat conține etravirină 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimat
60

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A nu se utiliza după 6 săptămâni de la prima deschidere a flaconului.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original și a se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate. A nu se îndepărta plicurile cu desicant.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/468/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

intenance 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚIILE CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

INTELENCE 200 mg comprimate
etravirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un comprimat conține etravirină 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimat
60

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original și a se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/468/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

INTELENCE 25 mg comprimate Etravirină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi punctul 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este INTELENCE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați INTELENCE
3. Cum să luați INTELENCE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează INTELENCE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este INTELENCE și pentru ce se utilizează

INTELENCE conține substanța activă etravirină. INTELENCE aparține unei grupe de medicamente anti-HIV numite inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT).

INTELENCE este un medicament utilizat pentru tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV). INTELENCE acționează prin reducerea cantității de HIV din corpul dumneavoastră. Aceasta va îmbunătăți sistemul dumneavoastră imunitar și va reduce riscul de a dezvolta boli legate de infecția cu HIV.

INTELENCE este utilizat în asociere cu alte medicamente anti-HIV pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 2 ani și peste care sunt infectați cu HIV și care au utilizat anterior alte medicamente anti-HIV.

Medicul va discuta cu dumneavoastră ce asociere de medicamente este cea mai bună pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați INTELENCE

Nu luați INTELENCE

- dacă sunteți alergic la etravirină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă luați elbasvir/grazoprevir (un medicament pentru tratamentul hepatitei infecțioase de tip C).

Atenționări și precauții

Înainte să luați INTELENCE adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

INTELENCE nu vindecă infecția cu HIV. Este parte a unui tratament ce reduce cantitatea de virus din sânge.

Vârșnici

INTELENCE a fost utilizat numai la un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste. Dacă

aparțineți acestei grupe de vârstă, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră privind utilizarea INTELENCE.

Greutate corporală și creștere a concentrației lipidelor din sânge și a glicemiei

În timpul tratamentului pentru HIV poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor din sânge și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață și, uneori, în cazul lipidelor din sânge, cu administrarea medicamentelor pentru HIV. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste pentru depistarea acestor modificări.

Probleme ale oaselor

La unii pacienți tratați cu terapie antiretrovirală asociată poate să apară o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos cauzată de lipsa de alimentare cu sânge a osului). Unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni pot fi durata mare a terapiei antiretrovirale asociate, utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut. Semne ale osteonecrozei sunt rigiditate a articulației, durere și disconfort (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați oricare dintre aceste simptome vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Spuneți medicului dumneavoastră despre situația dumneavoastră

Asigurați-vă că ați verificat punctele de mai jos și spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre următoarele situații este valabilă în cazul dumneavoastră.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă dezvoltăți **o erupție trecătoare pe piele**. Dacă apare o reacție trecătoare pe piele, aceasta apare, de regulă, curând după începutul tratamentului anti-HIV cu INTELENCE și dispare adesea în decurs de 1 până la 2 săptămâni, chiar în condițiile utilizării continue a medicamentului. Rareori, în timpul tratamentului cu INTELENCE, puteți prezenta o erupție severă pe piele, însoțită de bășici sau de exfolierea pielii, mai ales în jurul gurii sau ochilor sau o reacție de hipersensibilitate (reacție alergică incluzând erupție trecătoare pe piele și febră, dar și umflarea feței, limbii sau a gâtului, dificultăți la respirație sau la înghițit) care vă poate pune viața în pericol. Vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă apar aceste simptome. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cum să tratați simptomele pe care le prezentați și dacă tratamentul cu INTELENCE trebuie întrerupt. Dacă ați întrerupt tratamentul din cauza unei reacții de hipersensibilitate, nu trebuie să reîncepeți terapia cu INTELENCE.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut **probleme cu ficatul**, incluzând hepatită B și/sau C. Medicul dumneavoastră va evalua cât de severă este boala de ficat înainte de a decide dacă dumneavoastră puteți lua INTELENCE.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice **simptome de infecție**. La unii pacienți cu infecție cu HIV în stadiu avansat și cu istoric de infecții cu germeni oportuniști, la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV pot să apară semne și simptome de inflamație provenind de la infecții anterioare. Se crede că aceste simptome sunt determinate de o îmbunătățire a răspunsului imunitar al organismului, ce permite acestuia să lupte împotriva infecțiilor ce puteau fi prezente însă fără simptome evidente.
- În plus față de infecțiile cu germeni oportuniști, pot să apară și afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor cu vârsta sub 2 ani și cu greutatea sub 10 kg, deoarece nu au fost stabilite eventualele beneficii și riscuri.

INTELENCE împreună cu alte medicamente

INTELENCE poate interacționa cu alte medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În majoritatea cazurilor, INTELENCE poate fi asociat cu medicamente anti-HIV ce aparțin unei alte clase. Cu toate acestea, unele asocieri nu sunt recomandate. În alte cazuri, poate fi necesară o supraveghere mai atentă și/sau o modificare a dozei de medicament. Ca urmare, spuneți întotdeauna medicului dumneavoastră ce alt medicament anti-HIV luați. În plus, este important să citiți cu atenție prospectele care însoțesc aceste medicamente. Urmăriți cu atenție recomandările medicului dumneavoastră referitoare la medicamentele care pot fi administrate împreună.

Nu se recomandă să asociați INTELENCE cu oricare din următoarele medicamente:

- tipranavir/ritonavir, efavirenz, nevirapină, rilpivirină, indinavir, atazanavir/cobicistat, darunavir/cobicistat (medicamente anti-HIV)
- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină (medicamente care previn apariția convulsiilor)
- rifampicină, pentru că este contraindicată cu inhibitori de protează potențați și rifapentină (medicamente pentru tratamentul unor infecții, cum este tuberculoza)
- produse care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) (un produs pe bază de plante medicinale utilizat în tratamentul depresiei)
- daclatasvir (un medicament pentru tratamentul hepatitei infecțioase de tip C).

Dacă luați oricare dintre medicamentele de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Efectele INTELENCE sau ale altor medicamente pot fi influențate dacă luați INTELENCE împreună cu oricare din medicamentele de mai jos. Este posibil să fie nevoie ca dozele unor medicamente să fie modificate, deoarece efectul lor terapeutic sau reacțiile adverse pot fi influențate atunci când sunt administrate în asociere cu INTELENCE. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- dolutegravir, maraviroc, amprenavir/ritonavir și fosamprenavir/ritonavir (medicamente anti-HIV)
- amiodaronă, bepridil, digoxină, disopiramidă, flecainidă, lidocaină, mexiletină, propafenonă și chinidină (medicamente pentru tratamentul unor afecțiuni ale inimii, de exemplu ritm anormal al bătailor inimii)
- warfarină (un medicament utilizat pentru a reduce coagularea sângelui). Medicul dumneavoastră trebuie să vă recomande efectuarea de analize ale sângelui.
- fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol (medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- claritromicină, rifabutină (antibiotice)
- artemeter/lumefantrină (un medicament pentru tratamentul malariei)
- diazepam (medicament pentru tratamentul tulburărilor de somn și/sau anxietății)
- dexametazonă (un corticosteroid utilizat într-o varietate de situații clinice, cum sunt inflamații sau reacții alergice)
- atorvastatină, fluvastatină, lovastatină, rosuvastatină, simvastatină (medicamente care scad concentrațiile de colesterol din sânge)
- ciclosporină, sirolimus, tacrolimus (imunosupresoare – medicamente utilizate pentru a vă slăbi sistemul imunitar)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile și/sau al hipertensiunii arteriale pulmonare)
- clopidogrel (un medicament care previne formarea cheagurilor de sânge).

Sarcina și alăptarea

Spuneți imediat medicului dacă sunteți gravidă. Gravidele nu trebuie să utilizeze INTELENCE, cu excepția cazului în care medicul recomandă în mod special.

Din cauza riscului de apariție a reacțiilor adverse la sugarii alăptați, femeile trebuie instruite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu INTELENCE.

Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă prezentați o stare de somnolență sau de amețelă după ce luați acest medicament.

INTELENCE conține lactoză

Comprimatele INTELENCE conțin lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (lactoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a utiliza acest medicament.

INTELENCE conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg), adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați INTELENCE

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Utilizarea la adulți

Altă(e) formă(e) a(ale) acestui medicament poate (pot) fi mai potrivită(e) pentru adulți.

Doza recomandată de INTELENCE este de 200 mg de două ori pe zi.

Dimineața, luați două comprimate de INTELENCE 100 mg, după masă.

Seara, luați două comprimate de INTELENCE 100 mg, după masă.

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste și cu o greutate de cel puțin 10 kg

Medicul va stabili doza corectă în funcție de greutatea copilului.

Medicul vă va informa exact cât INTELENCE trebuie să ia copilul.

Instrucțiuni pentru toți pacienții privind utilizarea INTELENCE

Este important să luați INTELENCE după masă. Dacă luați INTELENCE pe stomacul gol, numai jumătate din cantitatea de INTELENCE este absorbită. Respectați recomandările medicului cu privire la tipul de alimente pe care trebuie să le consumați cu INTELENCE.

Înghițiți comprimatele de INTELENCE întregi, cu un pahar cu apă. Nu mestecați comprimatele. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Dacă nu puteți înghiți comprimatele de INTELENCE întregi, puteți proceda în modul următor:

- dizolvați comprimatul(ele) în 5 ml (1 linguriță) de apă sau într-o cantitate suficientă de lichid care să acopere medicamentul,
- agitați bine timp de 1 minut până când aspectul apei devine lăptos,
- dacă doriți, puteți adăuga cu până la 30 ml (2 linguri) mai multă apă sau la alegere suc de portocale sau lapte (nu dizolvați comprimatele direct în suc de portocale sau lapte),
- beți conținutul imediat,
- clătiți paharul de mai multe ori cu apă, suc de portocale sau lapte și înghițiți lichidul rezultat după fiecare clătire, pentru a fi siguri că ați luat întreaga doză.

Dacă amestecați comprimatul(ele) de INTELENCE cu lichid, beți acest lichid înainte de alte medicamente anti-HIV luate sub formă de lichid pe care trebuie să le luați în același timp.

Adresaa-vă medicului dumneavoastră dacă nu puteți înghiți întreaga doză dizolvată în lichid.

Dacă copilul dumneavoastră trebuie să ia comprimatele INTELENCE amestecate cu un lichid, este foarte important să ia întreaga doză, astfel încât cantitatea corectă de medicament să pătrundă în organism. Dacă nu se administrează doza completă, riscul ca virusul să dezvolte rezistență este mai mare. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră nu poate înghiți întreaga doză atunci când comprimatul este amestecat cu un lichid, deoarece ar putea avea în vedere administrarea unui alt medicament pentru a vă trata copilul.

Nu utilizați băuturi calde (40°C și peste) sau carbogazoase atunci când luați comprimatele de INTELENCE.

Îndepărtarea capacului cu sistem de închidere securizat pentru copii



Flaconul din plastic este prevăzut cu un sistem de închidere securizat pentru copii și trebuie deschis după cum urmează:

- Apăsăți în jos capacul din plastic în timp ce îl rotiți în sens invers acelor de ceasornic.
- Îndepărtați capacul deșurubat.

Dacă luați mai mult INTELENCE decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Cele mai frecvente reacții adverse ale INTELENCE sunt erupții trecătoare pe piele, diaree, greață și dureri de cap (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Dacă uitați să luați INTELENCE

Dacă observați în decurs de 6 ore de la momentul când luați INTELENCE în mod obișnuit, trebuie să luați comprimatele cât mai curând posibil. Luați întotdeauna comprimatele după masă. Luați apoi următoarea doză ca de obicei. Dacă observați după 6 ore, atunci săriți peste doza uitată și luați-o pe următoarea ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă prezentați vărsături în decurs de 4 ore de la administrarea INTELENCE, luați o altă doză, după masă. Dacă prezentați vărsături după mai mult de 4 ore de la administrarea INTELENCE, nu este necesar să mai luați o altă doză până la următoarea doză programată.

Dacă nu știți ce să faceți dacă ați uitat o doză sau dacă ați avut vărsături, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Nu încetați să luați INTELENCE fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră

Tratamentul anti-HIV vă poate face să vă simțiți mai bine. Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu încetați să luați INTELENCE sau celelalte medicamente anti-HIV. Acționând astfel, creșteți riscul ca virusul să dezvolte rezistență. Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Rata frecvenței reacțiilor adverse asociate cu INTELENCE este descrisă mai jos.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Erupție trecătoare pe piele. Erupția trecătoare pe piele este, de regulă, de intensitate ușoară până la moderată. În cazuri rare, s-au raportat erupții trecătoare pe piele foarte grave, care pot pune viața în pericol. Prin urmare, este important să vă adresați imediat medicului dumneavoastră

dacă apare o erupție trecătoare pe piele. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cum să tratați simptomele pe care le prezentați și dacă tratamentul cu INTELENCE trebuie întrerupt;

- dureri de cap;
- diaree, greață.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reacții alergice (hipersensibilitate);
- diabet zaharat, scădere a poftei de mâncare;
- teamă fără motiv, somnolență, insomnie, tulburări de somn;
- furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor, amorțeală, pierdere a sensibilității la nivelul pielii, pierdere de memorie, oboseală;
- vedere încețoșată;
- insuficiență renală, tensiune arterială mare, infarct miocardic, scurtare a respirației în timpul efortului;
- vărsături, arsuri în capul pieptului, durere abdominală, distensie a abdomenului, inflamație a stomacului, flatulență, constipație, inflamație a mucoasei de la nivelul gurii, uscăciune a gurii;
- transpirații nocturne, mâncărimi, piele uscată;
- modificări ale unor valori ale celulelor din sânge sau biochimiei sângelui. Aceste modificări pot fi observate în rezultatele testelor de sânge și/sau de urină. Medicul dumneavoastră vi le va explica. De exemplu: număr scăzut de celule roșii.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- număr scăzut de celule albe;
- simptome de infecție (de exemplu, mărire a ganglionilor limfatici și febră);
- vise anormale, confuzie, dezorientare, nervozitate, coșmaruri;
- somnolență neobișnuită, tremurături, leșin, convulsii, tulburări de atenție;
- amețeli, apatie;
- angină pectorală, ritm neregulat al bătăilor inimii;
- dificultăți la respirație;
- răgâit, inflamație a pancreasului, vărsături cu sânge;
- probleme cu ficatul, precum hepatită, ficat mărit;
- transpirații excesive, umflare a feței și/sau a gâtului;
- umflare a sânilor la bărbați.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- accident vascular cerebral;
- erupție severă pe piele, însoțită de bășici sau de exfolierea pielii, mai ales în jurul gurii sau ochilor - aceasta apare la copii și adolescenți mai frecvent decât la adulți.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

- reacții de hipersensibilitate severe, caracterizate prin erupții trecătoare pe piele însoțite de febră și inflamație a organelor, precum hepatită.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse posibile nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează INTELENCE

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu utilizați după 8 săptămâni de la prima deschidere a flaconului.

Comprimatele INTELENCE trebuie păstrate în flaconul original, iar flaconul trebuie păstrat bine închis pentru a fi protejat de umiditate. Flaconul conține 2 pliculețe (desicant) pentru a păstra comprimatele uscate. Aceste pliculețe trebuie să stea în flacon tot timpul și nu sunt comestibile. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține INTELENCE

- Substanța activă este etravirină. Fiecare comprimat INTELENCE conține etravirină 25 mg.
- Celelalte componente sunt hipromeloză, celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu și lactoză (sub formă de monohidrat).

Cum arată INTELENCE și conținutul ambalajului

Acest medicament se prezintă sub formă de comprimate ovale, de culoare albă până la aproape albă, cu linie mediană, marcate cu „TMC” pe o față. Comprimatul poate fi divizat în două doze egale. Flacon din plastic care conține 120 comprimate și 2 pliculețe pentru a menține comprimatele uscate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru

Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospect: Informații pentru utilizator

INTELENCE 100 mg comprimate Etravirină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi punctul 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este INTELENCE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați INTELENCE
3. Cum să luați INTELENCE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează INTELENCE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este INTELENCE și pentru ce se utilizează

INTELENCE conține substanța activă etravirină. INTELENCE aparține unei grupe de medicamente anti-HIV numite inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT).

INTELENCE este un medicament utilizat pentru tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV). INTELENCE acționează prin reducerea cantității de HIV din corpul dumneavoastră. Aceasta va îmbunătăți sistemul dumneavoastră imunitar și va reduce riscul de a dezvolta boli legate de infecția cu HIV.

INTELENCE este utilizat în asociere cu alte medicamente anti-HIV pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 2 ani și peste care sunt infectați cu HIV și care au utilizat anterior alte medicamente anti-HIV.

Medicul va discuta cu dumneavoastră ce asociere de medicamente este cea mai bună pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați INTELENCE

Nu luați INTELENCE

- dacă sunteți alergic la etravirină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă luați elbasvir/grazoprevir (un medicament pentru tratamentul hepatitei infecțioase de tip C).

Atenționări și precauții

Înainte să luați INTELENCE adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

INTELENCE nu vindecă infecția cu HIV. Este parte a unui tratament ce reduce cantitatea de virus din sânge.

Vârstnici

INTELENCE a fost utilizat numai la un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste. Dacă

aparțineți acestei grupe de vârstă, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră privind utilizarea INTELENCE.

Greutate corporală și creștere a concentrației lipidelor din sânge și a glicemiei

În timpul tratamentului pentru HIV poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor din sânge și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață și, uneori, în cazul lipidelor din sânge, cu administrarea medicamentelor pentru HIV. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste pentru depistarea acestor modificări.

Probleme ale oaselor

La unii pacienți tratați cu terapie antiretrovirală asociată poate să apară o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos cauzată de lipsa de alimentare cu sânge a osului). Unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni pot fi durata mare a terapiei antiretrovirale asociate, utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut. Semne ale osteonecrozei sunt rigiditate a articulației, durere și disconfort (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați oricare dintre aceste simptome vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Spuneți medicului dumneavoastră despre situația dumneavoastră

Asigurați-vă că ați verificat punctele de mai jos și spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre următoarele situații este valabilă în cazul dumneavoastră.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă dezvoltăți **o erupție trecătoare pe piele**. Dacă apare o reacție trecătoare pe piele, aceasta apare, de regulă, curând după începutul tratamentului anti-HIV cu INTELENCE și dispare adesea în decurs de 1 până la 2 săptămâni, chiar în condițiile utilizării continue a medicamentului. Rareori, în timpul tratamentului cu INTELENCE, puteți prezenta o erupție severă pe piele, însoțită de bășici sau de exfolierea pielii, mai ales în jurul gurii sau ochilor sau o reacție de hipersensibilitate (reacție alergică incluzând erupție trecătoare pe piele și febră, dar și umflarea feței, limbii sau a gâtului, dificultăți la respirație sau la înghițit) care vă poate pune viața în pericol. Vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă apar aceste simptome. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cum să tratați simptomele pe care le prezentați și dacă tratamentul cu INTELENCE trebuie întrerupt. Dacă ați întrerupt tratamentul din cauza unei reacții de hipersensibilitate, nu trebuie să reîncepeți terapia cu INTELENCE.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut **probleme cu ficatul**, incluzând hepatită B și/sau C. Medicul dumneavoastră va evalua cât de severă este boala de ficat înainte de a decide dacă dumneavoastră puteți lua INTELENCE.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice **simptome de infecție**. La unii pacienți cu infecție cu HIV în stadiu avansat și cu istoric de infecții cu germeni oportuniști, la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV pot să apară semne și simptome de inflamație provenind de la infecții anterioare. Se crede că aceste simptome sunt determinate de o îmbunătățire a răspunsului imunitar al organismului, ce permite acestuia să lupte împotriva infecțiilor ce puteau fi prezente însă fără simptome evidente.
- În plus față de infecțiile cu germeni oportuniști, pot să apară și afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor cu vârstă sub 2 ani și cu greutatea sub 10 kg, deoarece nu au fost stabilite eventualele beneficii și riscuri.

INTELENCE împreună cu alte medicamente

INTELENCE poate interacționa cu alte medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În majoritatea cazurilor, INTELENCE poate fi asociat cu medicamente anti-HIV ce aparțin unei alte clase. Cu toate acestea, unele asocieri nu sunt recomandate. În alte cazuri, poate fi necesară o supraveghere mai atentă și/sau o modificare a dozei de medicament. Ca urmare, spuneți întotdeauna medicului dumneavoastră ce alt medicament anti-HIV luați. În plus, este important să citiți cu atenție prospectele care însoțesc aceste medicamente. Urmăriți cu atenție recomandările medicului dumneavoastră referitoare la medicamentele care pot fi administrate împreună.

Nu se recomandă să asociați INTELENCE cu oricare din următoarele medicamente:

- tipranavir/ritonavir, efavirenz, nevirapină, rilpivirină, indinavir, atazanavir/cobicistat, darunavir/cobicistat (medicamente anti-HIV)
- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină (medicamente care previn apariția convulsiilor)
- rifampicină, pentru că este contraindicată cu inhibitori de protează potențați și rifapentină (medicamente pentru tratamentul unor infecții, cum este tuberculoza)
- produse care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) (un produs pe bază de plante medicinale utilizat în tratamentul depresiei)
- daclatasvir (un medicament pentru tratamentul hepatitei infecțioase de tip C).

Dacă luați oricare dintre medicamentele de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Efectele INTELENCE sau ale altor medicamente pot fi influențate dacă luați INTELENCE împreună cu oricare din medicamentele de mai jos. Este posibil să fie nevoie ca dozele unor medicamente să fie modificate, deoarece efectul lor terapeutic sau reacțiile adverse pot fi influențate atunci când sunt administrate în asociere cu INTELENCE. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- dolutegravir, maraviroc, amprenavir/ritonavir și fosamprenavir/ritonavir (medicamente anti-HIV)
- amiodaronă, bepridil, digoxină, disopiramidă, flecainidă, lidocaină, mexiletină, propafenonă și chinidină (medicamente pentru tratamentul unor afecțiuni ale inimii, de exemplu ritm anormal al bătailor inimii)
- warfarină (un medicament utilizat pentru a reduce coagularea sângelui). Medicul dumneavoastră trebuie să vă recomande efectuarea de analize ale sângelui.
- fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol (medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- claritromicină, rifabutină (antibiotice)
- artemeter/lumefantrină (un medicament pentru tratamentul malariei)
- diazepam (medicament pentru tratamentul tulburărilor de somn și/sau anxietății)
- dexametazonă (un corticosteroid utilizat într-o varietate de situații clinice, cum sunt inflamații sau reacții alergice)
- atorvastatină, fluvastatină, lovastatină, rosuvastatină, simvastatină (medicamente care scad concentrațiile de colesterol din sânge)
- ciclosporină, sirolimus, tacrolimus (imunosupresoare - medicamente utilizate pentru a vă slăbi sistemul imunitar)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile și/sau al hipertensiunii arteriale pulmonare)
- clopidogrel (un medicament care previne formarea cheagurilor de sânge).

Sarcina și alăptarea

Spuneți imediat medicului dacă sunteți gravidă. Gravidele nu trebuie să utilizeze INTELENCE, cu excepția cazului în care medicul recomandă în mod special.

Din cauza riscului de apariție a reacțiilor adverse la sugarii alăptați, femeile trebuie instruite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu INTELENCE.

Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă prezentați o stare de somnolență sau de amețelă după ce luați acest medicament.

INTELENCE conține lactoză

Comprimatele INTELENCE conțin lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (lactoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a utiliza acest medicament.

INTELENCE conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg), adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați INTELENCE

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Utilizarea la adulți

Doza recomandată de INTELENCE este de două comprimate de două ori pe zi.

Dimineața, luați două comprimate de INTELENCE 100 mg, după masă.

Seara, luați două comprimate de INTELENCE 100 mg, după masă.

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste și cu o greutate de cel puțin 10 kg

Medicul va stabili doza corectă în funcție de greutatea copilului.

Medicul vă va informa exact cât INTELENCE trebuie să ia copilul.

Instrucțiuni pentru toți pacienții privind utilizarea INTELENCE

Este important să luați INTELENCE după masă. Dacă luați INTELENCE pe stomacul gol, numai jumătate din cantitatea de INTELENCE este absorbită. Respectați recomandările medicului cu privire la tipul de alimente pe care trebuie să le consumați cu INTELENCE.

Înghițiți comprimatele de INTELENCE întregi, cu un pahar cu apă. Nu mestecați comprimatele.

Dacă nu puteți înghiți comprimatele de INTELENCE întregi, puteți proceda în modul următor:

- dizolvați comprimatele în 5 ml (1 linguriță) de apă sau într-o cantitate suficientă de lichid care să acopere medicamentul,
- agitați bine timp de 1 minut până când aspectul apei devine lăptos,
- dacă doriți, puteți adăuga cu până la 30 ml (2 linguri) mai multă apă sau la alegere suc de portocale sau lapte (nu dizolvați comprimatele direct în suc de portocale sau lapte),
- beți conținutul imediat,
- clătiți paharul de mai multe ori cu apă, suc de portocale sau lapte și înghițiți lichidul rezultat după fiecare clătire, pentru a fi siguri că ați luat întreaga doză.

Dacă amestecați comprimatul(ele) de INTELENCE cu lichid, beți acest lichid înainte de alte medicamente anti-HIV luate sub formă de lichid pe care trebuie să le luați în același timp.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu puteți înghiți întreaga doză dizolvată în lichid.

Dacă copilul dumneavoastră trebuie să ia comprimatele INTELENCE amestecate cu un lichid, este foarte important să ia întreaga doză, astfel încât cantitatea corectă de medicament să pătrundă în organism. Dacă nu se administrează doza completă, riscul ca virusul să dezvolte rezistență este mai mare. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră nu poate înghiți întreaga

doză atunci când comprimatul este amestecat cu un lichid, deoarece ar putea avea în vedere administrarea unui alt medicament pentru a vă trata copilul.

Nu utilizați băuturi calde (40°C sau peste) sau carbogazoase atunci când luați comprimatele de INTELENCE.

Îndepărtarea capacului cu sistem de închidere securizat pentru copii



Flaconul din plastic este prevăzut cu un sistem de închidere securizat pentru copii și trebuie deschis după cum urmează:

- Apăsăți în jos capacul din plastic în timp ce îl rotiți în sens invers acelor de ceasornic.
- Îndepărtați capacul deșurubat.

Dacă luați mai mult INTELENCE decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Cele mai frecvente reacții adverse ale INTELENCE sunt erupții trecătoare pe piele, diaree, greață și dureri de cap (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Dacă uitați să luați INTELENCE

Dacă observați **în decurs de 6 ore de la momentul când luați INTELENCE în mod obișnuit**, trebuie să luați comprimatele cât mai curând posibil. Luați întotdeauna comprimatele după masă. Luați apoi următoarea doză ca de obicei. Dacă observați **după 6 ore**, atunci săriți peste doza uitată și luați-o pe următoarea ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă prezentați vărsături în decurs de 4 ore de la administrarea INTELENCE, luați o altă doză, după masă. Dacă prezentați vărsături după mai mult de 4 ore de la administrarea INTELENCE, nu este necesar să mai luați o altă doză până la următoarea doză programată.

Dacă nu știți ce să faceți dacă ați uitat o doză sau dacă ați avut vărsături, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Nu încetați să luați INTELENCE fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră

Tratamentul anti-HIV vă poate face să vă simțiți mai bine. Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu încetați să luați INTELENCE sau celelalte medicamente anti-HIV. Acționând astfel, creșteți riscul ca virusul să dezvolte rezistență. Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Rata frecvenței reacțiilor adverse asociate cu INTELENCE este descrisă mai jos.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Erupție trecătoare pe piele. Erupția trecătoare pe piele este, de regulă, de intensitate ușoară până la moderată. În cazuri rare, s-au raportat erupții trecătoare pe piele foarte grave, care pot pune viața în pericol. Prin urmare, este important să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă apare o erupție trecătoare pe piele. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cum să tratați simptomele pe care le prezentați și dacă tratamentul cu INTELENCE trebuie întrerupt;
- dureri de cap;
- diaree, greață.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reacții alergice (hipersensibilitate);
- diabet zaharat, scădere a poftei de mâncare;
- teamă fără motiv, somnolență, insomnie, tulburări de somn;
- furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor, amorțeală, pierdere a sensibilității la nivelul pielii, pierderi de memorie, oboseală;
- vedere încețoșată;
- insuficiență renală, tensiune arterială mare, infarct miocardic, scurtare a respirației în timpul efortului;
- vărsături, arsuri în capul pieptului, durere abdominală, distensie a abdomenului, inflamație a stomacului, flatulență, constipație, inflamație a mucoasei de la nivelul gurii, uscăciune a gurii;
- transpirații nocturne, mâncărimi, piele uscată;
- modificări ale unor valori ale celulelor din sânge sau biochimiei sângelui. Aceste modificări pot fi observate în rezultatele testelor de sânge și/sau de urină. Medicul dumneavoastră vi le va explica. De exemplu: număr scăzut de celule roșii.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- număr scăzut de celule albe;
- simptome de infecție (de exemplu, mărire a ganglionilor limfatici și febră);
- vise anormale, confuzie, dezorientare, nervozitate, coșmaruri;
- somnolență neobișnuită, tremurături, leșin, convulsii, tulburări de atenție;
- amețeli, apatie;
- angină pectorală, ritm neregulat al bătăilor inimii;
- dificultăți la respirație;
- răgâit, inflamație a pancreasului, vărsături cu sânge;
- probleme cu ficatul, precum hepatită, ficat mărit;
- transpirații excesive, umflare a feței și/sau a gâtului;
- umflare a sânilor la bărbați.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- accident vascular cerebral;
- erupție severă pe piele, însoțită de bășici sau de exfolierea pielii, mai ales în jurul gurii sau ochilor - aceasta apare la copii și adolescenți mai frecvent decât la adulți.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

- reacții de hipersensibilitate severe, caracterizate prin erupții trecătoare pe piele însoțite de febră și inflamație a organelor, precum hepatită.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează INTELENCE

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Comprimatele INTELENCE trebuie păstrate în flaconul original, iar flaconul trebuie păstrat bine închis pentru a fi protejat de umiditate. Flaconul conține 3 pliculețe (desicanti) pentru a păstra comprimatele uscate. Aceste pliculețe trebuie să stea în flacon tot timpul și nu sunt comestibile. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să

aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține INTELENCE

- Substanța activă este etravirină. Fiecare comprimat INTELENCE conține etravirină 100 mg.
- Celelalte componente sunt hipromeloză, celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu și lactoză (sub formă de monohidrat).

Cum arată INTELENCE și conținutul ambalajului

Acest medicament se prezintă sub formă de comprimate ovale, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu „T125” pe o față și cu „100” pe cealaltă față.

Flacon din plastic care conține 120 comprimate și 3 pliculețe pentru a menține comprimatele uscate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospect: Informații pentru utilizator

INTELENCE 200 mg comprimate Etravirină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi punctul 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este INTELENCE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați INTELENCE
3. Cum să luați INTELENCE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează INTELENCE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este INTELENCE și pentru ce se utilizează

INTELENCE conține substanța activă etravirină. INTELENCE aparține unei grupe de medicamente anti-HIV numite inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT).

INTELENCE este un medicament utilizat pentru tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV). INTELENCE acționează prin reducerea cantității de HIV din corpul dumneavoastră. Aceasta va îmbunătăți sistemul dumneavoastră imunitar și va reduce riscul de a dezvolta boli legate de infecția cu HIV.

INTELENCE este utilizat în asociere cu alte medicamente anti-HIV pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 2 ani și peste care sunt infectați cu HIV și care au utilizat anterior alte medicamente anti-HIV.

Medicul va discuta cu dumneavoastră ce asociere de medicamente este cea mai bună pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați INTELENCE

Nu luați INTELENCE

- dacă sunteți alergic la etravirină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6)
- dacă luați elbasvir/grazoprevir (un medicament pentru tratamentul hepatitei infecțioase de tip C).

Atenționări și precauții

Înainte să luați INTELENCE adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

INTELENCE nu vindecă infecția cu HIV. Este parte a unui tratament ce reduce cantitatea de virus din sânge.

Vârstnici

INTELENCE a fost utilizat numai la un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste. Dacă aparțineți acestei grupe de vârstă, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră privind utilizarea INTELENCE.

Greutate corporală și creștere a concentrației lipidelor din sânge și a glicemiei

În timpul tratamentului pentru HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor din sânge și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață și, uneori, în cazul lipidelor din sânge, cu administrarea medicamentelor pentru HIV. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste pentru depistarea acestor modificări.

Probleme ale oaselor

La unii pacienți tratați cu terapie antiretrovirală asociată poate să apară o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos cauzată de lipsa de alimentare cu sânge a osului). Unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni pot fi durata mare a terapiei antiretrovirale asociate, utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut. Semne ale osteonecrozei sunt rigiditate a articulației, durere și disconfort (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați oricare dintre aceste simptome vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Spuneți medicului dumneavoastră despre situația dumneavoastră

Asigurați-vă că ați verificat punctele de mai jos și spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre următoarele situații este valabilă în cazul dumneavoastră.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă dezvoltăți **o erupție trecătoare pe piele**. Dacă apare o reacție trecătoare pe piele, aceasta apare, de regulă, curând după începutul tratamentului anti-HIV cu INTELENCE și dispare adesea în decurs de 1 până la 2 săptămâni, chiar în condițiile utilizării continue a medicamentului. Rareori, în timpul tratamentului cu INTELENCE, puteți prezenta o erupție severă pe piele, însoțită de bășici sau de exfolierea pielii, mai ales în jurul gurii sau ochilor sau o reacție de hipersensibilitate (reacție alergică incluzând erupție trecătoare pe piele și febră, dar și umflarea feței, limbii sau a gâtului, dificultăți la respirație sau la înghițit) care vă poate pune viața în pericol. Vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă apar aceste simptome. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cum să tratați simptomele pe care le prezentați și dacă tratamentul cu INTELENCE trebuie întrerupt. Dacă ați întrerupt tratamentul din cauza unei reacții de hipersensibilitate, nu trebuie să reîncepeți terapia cu INTELENCE.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut **probleme cu ficatul**, incluzând hepatită B și/sau C. Medicul dumneavoastră va evalua cât de severă este boala de ficat înainte de a decide dacă dumneavoastră puteți lua INTELENCE.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice **simptome de infecție**. La unii pacienți cu infecție cu HIV în stadiu avansat și cu istoric de infecții cu germeni oportuniști, la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV pot să apară semne și simptome de inflamație provenind de la infecții anterioare. Se crede că aceste simptome sunt determinate de o îmbunătățire a răspunsului imunitar al organismului, ce permite acestuia să lupte împotriva infecțiilor ce puteau fi prezente însă fără simptome evidente.
- În plus față de infecțiile cu germeni oportuniști, pot să apară și afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor cu vârsta sub 2 ani și cu greutatea sub 10 kg, deoarece nu au fost stabilite eventualele beneficii și riscuri.

INTELENCE împreună cu alte medicamente

INTELENCE poate interacționa cu alte medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În majoritatea cazurilor, INTELENCE poate fi asociat cu medicamente anti-HIV ce aparțin unei alte clase. Cu toate acestea, unele asocieri nu sunt recomandate. În alte cazuri, poate fi necesară o supraveghere mai atentă și/sau o modificare a dozei de medicament. Ca urmare, spuneți întotdeauna medicului dumneavoastră ce alt medicament anti-HIV luați. În plus, este important să citiți cu atenție prospectele care însoțesc aceste medicamente. Urmăriți cu atenție recomandările medicului dumneavoastră referitoare la medicamentele care pot fi administrate împreună.

Nu se recomandă să asociați INTELENCE cu oricare din următoarele medicamente:

- tipranavir/ritonavir, efavirenz, nevirapină, rilpivirină, indinavir, atazanavir/cobicistat, darunavir/cobicistat (medicamente anti-HIV)
- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină (medicamente care previn apariția convulsiilor)
- rifampicină, pentru că este contraindicată cu inhibitori de protează potențați și rifapentină (medicamente pentru tratamentul unor infecții, cum este tuberculoza)
- produse care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) (un produs pe bază de plante medicinale utilizat în tratamentul depresiei)
- daclatasvir (un medicament pentru tratarea hepatitei infecțioase de tip C).

Dacă luați oricare dintre medicamentele de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Efectele INTELENCE sau ale altor medicamente pot fi influențate dacă luați INTELENCE împreună cu oricare din medicamentele de mai jos. Este posibil să fie nevoie ca dozele unor medicamente să fie modificate deoarece efectul lor terapeutic sau reacțiile adverse pot fi influențate atunci când sunt administrate în asociere cu INTELENCE. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- dolutegravir, maraviroc, amprenavir/ritonavir și fosamprenavir/ritonavir (medicamente anti-HIV)
- amiodaronă, bepridil, digoxină, disopiramidă, flecainidă, lidocaină, mexiletină, propafenonă și chinidină (medicamente pentru tratamentul unor afecțiuni ale inimii, de exemplu ritm anormal al bătailor inimii)
- warfarină (un medicament utilizat pentru a reduce coagularea sângelui). Medicul dumneavoastră trebuie să vă recomande efectuarea de analize ale sângelui.
- fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol (medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- claritromicină, rifabutină (antibiotice)
- artemeter/lumefantrină (un medicament pentru tratamentul malariei)
- diazepam (medicament pentru tratamentul tulburărilor de somn și/sau anxietății)
- dexametazonă (un corticosteroid utilizat într-o varietate de situații clinice, cum sunt inflamații sau reacții alergice)
- atorvastatină, fluvastatină, lovastatină, rosuvastatină, simvastatină (medicamente care scad concentrațiile de colesterol din sânge)
- ciclosporină, sirolimus, tacrolimus (imunosupresoare - medicamente utilizate pentru a vă slăbi sistemul imunitar)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile și/sau al hipertensiunii arteriale pulmonare)
- clopidogrel (un medicament care previne formarea cheagurilor de sânge).

Sarcina și alăptarea

Spuneți imediat medicului dacă sunteți gravidă. Gravidele nu trebuie să utilizeze INTELENCE, cu excepția cazului în care medicul recomandă în mod special.

Din cauza riscului de apariție a reacțiilor adverse la sugarii alăptați, femeile trebuie instruite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu INTELENCE.

Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă prezentați o stare de somnolență sau de amețelă după ce luați acest medicament.

INTELENCE conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg), adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați INTELENCE

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Utilizarea la adulți

Doza recomandată de INTELENCE este de un comprimat de două ori pe zi.

Dimineața, luați un comprimat de INTELENCE 200 mg, după masă.

Seara, luați un comprimat de INTELENCE 200 mg, după masă.

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste și cu o greutate de cel puțin 10 kg

Medicul va stabili doza corectă în funcție de greutatea copilului.

Medicul vă va informa exact cât INTELENCE trebuie să ia copilul.

Instrucțiuni pentru toți pacienții privind utilizarea INTELENCE

Este important să luați INTELENCE după masă. Dacă luați INTELENCE pe stomacul gol, numai jumătate din cantitatea de INTELENCE este absorbită. Respectați recomandările medicului cu privire la tipul de alimente pe care trebuie să le consumați cu INTELENCE.

Înghițiți comprimatele de INTELENCE întregi, cu un pahar cu apă. Nu mestecați comprimatele.

Dacă nu puteți înghiți comprimatele de INTELENCE întregi, puteți proceda în modul următor:

- dizolvați comprimatele în 5 ml (1 linguriță) de apă sau într-o cantitate suficientă de lichid care să acopere medicamentul,
- agitați bine timp de 1 minut până când aspectul apei devine lăptos,
- dacă doriți, puteți adăuga cu până la 30 ml (2 linguri) mai multă apă sau la alegere suc de portocale sau lapte (nu dizolvați comprimatele direct în suc de portocale sau lapte),
- beți conținutul imediat,
- clătiți paharul de mai multe ori cu apă, suc de portocale sau lapte și înghițiți lichidul rezultat după fiecare clătire, pentru a fi siguri că ați luat întreaga doză.

Dacă amestecați comprimatul(e) de INTELENCE cu lichid, beți acest lichid înainte de alte medicamente anti-HIV luate sub formă de lichid pe care trebuie să le luați în același timp.

Adresați-vă medicului dacă nu puteți înghiți întreaga doză dizolvată în lichid.

Dacă copilul dumneavoastră trebuie să ia comprimatele INTELENCE amestecate cu un lichid, este foarte important să ia întreaga doză, astfel încât cantitatea corectă de medicament să pătrundă în organism. Dacă nu se administrează doza completă, riscul ca virusul să dezvolte rezistență este mai mare. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră nu poate înghiți întreaga doză atunci când comprimatul este amestecat cu un lichid, deoarece ar putea avea în vedere administrarea unui alt medicament pentru a vă trata copilul.

Nu utilizați băuturi calde (40°C și peste) sau carbogazoase atunci când luați comprimatele de

INTELENCE.

Îndepărtarea capacului cu sistem de închidere securizat pentru copii



Flaconul din plastic este prevăzut cu un sistem de închidere securizat pentru copii și trebuie deschis după cum urmează:

- Apăsați în jos capacul din plastic în timp ce îl rotiți în sens invers acelor de ceasornic.
- Îndepărtați capacul deșurubat.

Dacă luați mai mult INTELENCE decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Cele mai frecvente reacții adverse ale INTELENCE sunt erupții trecătoare pe piele, diaree, greață și dureri de cap (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Dacă uitați să luați INTELENCE

Dacă observați în decurs de 6 ore de la momentul când luați INTELENCE în mod obișnuit, trebuie să luați comprimatul cât mai curând posibil. Luați întotdeauna comprimatul după masă. Luați apoi următoarea doză ca de obicei. Dacă observați după 6 ore, atunci săriți peste doza uitată și luați-o pe următoarea ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă prezentați vărsături în decurs de 4 ore de la administrarea INTELENCE, luați o altă doză, după masă. Dacă prezentați vărsături după mai mult de 4 ore de la administrarea INTELENCE, nu este necesar să mai luați o altă doză până la următoarea doză programată.

Dacă nu știți ce să faceți dacă ați uitat o doză sau dacă ați avut vărsături, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Nu încetați să luați INTELENCE fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră

Tratamentul anti-HIV vă poate face să vă simțiți mai bine. Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu încetați să luați INTELENCE sau celelalte medicamente anti-HIV. Acționând astfel, creșteți riscul ca virusul să dezvolte rezistență. Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Rata frecvenței reacțiilor adverse asociate cu INTELENCE este descrisă mai jos.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Erupție trecătoare pe piele. Erupția trecătoare pe piele este, de regulă, de intensitate ușoară până la moderată. În cazuri rare, s-au raportat erupții trecătoare pe piele foarte grave, care pot pune viața în pericol. Prin urmare, este important să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă apare o erupție trecătoare pe piele. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cum să tratați simptomele pe care le prezentați și dacă tratamentul cu INTELENCE trebuie întrerupt.
- dureri de cap;
- diaree, greață.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reacții alergice (hipersensibilitate);
- diabet zaharat, scădere a poftei de mâncare;
- teamă fără motiv, somnolență, insomnie, tulburări de somn;

- furnicăături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor, amorțeală, pierdere a sensibilității la nivelul pielii, pierdere de memorie, oboseală;
- vedere încețoșată;
- insuficiență renală, tensiune arterială mare, infarct miocardic, scurtare a respirației în timpul efortului;
- vărsături, arsuri în capul pieptului, durere abdominală, distensie a abdomenului, inflamație a stomacului, flatulență, constipație, inflamație a mucoasei de la nivelul gurii, uscăciune a gurii;
- transpirații nocturne, mâncărimi, piele uscată;
- modificări ale unor valori ale celulelor din sânge sau biochimiei sângelui. Aceste modificări pot fi observate în rezultatele testelor de sânge și/sau de urină. Medicul dumneavoastră vi le va explica. De exemplu: număr scăzut de celule roșii.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- număr scăzut de celule albe;
- simptome de infecție (de exemplu, mărirea ganglionilor limfatici și febră);
- vise anormale, confuzie, dezorientare, nervozitate, coșmaruri;
- somnolență neobișnuită, tremurături, leșin, convulsii, tulburări de atenție;
- amețeli, apatie;
- angină pectorală, ritm neregulat al bătăilor inimii;
- dificultăți la respirație;
- răgâit, inflamație a pancreasului, vărsături cu sânge;
- probleme cu ficatul, precum hepatită, ficat mărit;
- transpirații excesive, umflare a feței și/sau a gâtului;
- umflare a sânilor la bărbați.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- accident vascular cerebral;
- erupție severă pe piele, însoțită de bășici sau de exfolierea pielii, mai ales în jurul gurii sau ochilor - aceasta apare la copii și adolescenți mai frecvent decât la adulți.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

- reacții de hipersensibilitate severe, caracterizate prin erupții trecătoare pe piele însoțite de febră și inflamație a organelor, precum hepatită.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează INTELENCE

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu folosiți după 6 săptămâni de la prima deschidere a flaconului.

Comprimatele INTELENCE trebuie păstrate în flaconul original, iar flaconul trebuie păstrat bine închis pentru a fi protejat de umiditate. Flaconul conține 3 pliculețe (desicanti) pentru a păstra comprimatele uscate. Aceste pliculețe trebuie să stea în flacon tot timpul și nu sunt comestibile. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține INTELENCE

- Substanța activă este etravirină. Fiecare comprimat INTELENCE conține etravirină 200 mg.
- Celelalte componente sunt hipromeloză, celuloză microcristalină silicifiată, celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu.

Cum arată INTELENCE și conținutul ambalajului

Acest medicament se prezintă sub formă de comprimate biconvexe, oblongi, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu „T200” pe o față.

Flacon din plastic care conține 60 comprimate și 3 pliculețe pentru a menține comprimatele uscate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.