

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

INTELENCE 25 mg tablete

Ena tableta vsebuje 25 mg etravirina.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 40 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena tableta vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

INTELENCE 100 mg tablete

Ena tableta vsebuje 100 mg etravirina.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 160 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena tableta vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

INTELENCE 200 mg tablete

Ena tableta vsebuje 200 mg etravirina.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

INTELENCE 25 mg tablete

tableta

Bela do belkasta ovalna tableta z razdelilno zarezo in vtisnjeno oznako "TMC" na eni strani.

Tableta se lahko deli na dva enaka odmerka.

INTELENCE 100 mg tablete

tableta

Bela do belkasta ovalna tableta z vtisnjeno oznako "T125" na eni strani in "100" na drugi.

INTELENCE 200 mg tablete

tableta

Bela do belkasta bikonveksna ovalna tableta z vtisnjeno oznako "T200" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo INTELENCE je v kombinaciji z okrepljenim zaviralcem proteaze in drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje okužbe s humanim virusom imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1) pri odraslih bolnikih, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili in pediatričnih bolnikih, starejših od 2 let, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti samo zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem okužbe s HIV.

Odmerjanje

Zdravilo INTELENCE morate vedno uporabljati v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Odrasli

Pri odraslih je priporočen odmerek etravirina 200 mg (ena 200 mg tableta ali dve 100 mg tableti) peroralno dvakrat na dan po jedi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija (od 2 let do manj kot 18 let)

Priporočen odmerek etravirina pri pediatričnih bolnikih (od 2 let do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 10 kg) temelji na telesni masi (glejte spodnjo preglednico). Tableto(e) zdravila INTELENCE je treba vzeti peroralno, po obroku (glejte poglavje 5.2).

Preglednica 1: Priporočeni odmerek etravirina pri pediatričnih bolnikih (od 2 let do manj kot 18 let)

telesna masa	odmerek	tablete
≥ 10 do < 20 kg	100 mg dvakrat na dan	štiri 25 mg tablete dvakrat na dan ali ena 100 mg tableta dvakrat na dan
≥ 20 do < 25 kg	125 mg dvakrat na dan	pet 25 mg tablet dvakrat na dan ali ena 100 mg tableta in ena 25 mg tableta dvakrat na dan
≥ 25 do < 30 kg	150 mg dvakrat na dan	šest 25 mg tablet dvakrat na dan ali ena 100 mg tableta in dve 25 mg tableti dvakrat na dan
≥ 30 kg	200 mg dvakrat na dan	osem 25 mg tablet dvakrat na dan ali dve 100 mg tableti dvakrat na dan ali ena 200 mg tableta dvakrat na dan

Izpušчени odmerek

Če bolnik ni vzel odmerka zdravila INTELENCE v roku 6 ur od časa, ko ga običajno jemlje, mora zdravilo vzeti čimprej po jedi, naslednji odmerek pa naj vzame ob običajnem času. Če zamudi jemanje odmerka za več kot 6 ur od običajnega časa, naj preskoči zamujeni odmerek in preprosto nadaljuje z običajnim jemanjem zdravila.

Če bolnik bruha v roku 4 ur od zaužitja zdravila, naj vzame dodaten odmerek zdravila INTELENCE čimprej po jedi. Če bolnik bruha po več kot 4 urah od takrat, ko je vzel zdravilo, mu ni treba vzeti dodatnega odmerka, dokler ni čas za naslednji redni odmerek.

Starejši

Podatki o uporabi zdravila INTELENCE pri bolnikih, starih > 65 let, so omejeni (glejte poglavje 5.2), zato je pri uporabi v tej populaciji bolnikov potrebna previdnost.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (razred A ali B po klasifikaciji Child-Pugh) ni potrebno prilagajati odmerka. Zdravilo INTELENCE je treba previdno uporabljati pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Farmakokinetike etravirina pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po klasifikaciji Child-Pugh) niso proučevali, zato uporaba zdravila INTELENCE pri njih ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija (mlajši od 2 let)

Zdravila INTELENCE se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let. Trenutno razpoložljivi podatki o uporabi pri otrocih v starosti od 1 leta do 2 let so navedeni v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, kažejo pa na to, da v tej starostni skupini koristi zdravljenja ne pretehtajo tveganj. O uporabi pri otrocih, ki so stari manj kot 1 leto, ni na voljo nobenih podatkov.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnike je treba poučiti naj tableto (tablete) pogoltnejo celo (cele) s kozarcem tekočine (na primer vode). Bolniki, ki ne morejo pogoltniti cele tablete (celih tablet), jo (jih) lahko dispergirajo v kozarcu vode (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede dispergiranja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba s kombinacijo elbasvir/grazoprevir (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Optimalno je, da uporabo zdravila INTELENCE kombinirate z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, ki učinkujejo proti bolnikovemu virusu (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih z virusnimi sevi, ki so vsebovali 3 ali več naslednjih mutacij: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V in G190A/S, so opazili zmanjšan virološki odziv na etravirin (glejte poglavje 5.1).

Mnenja glede pomembnosti posameznih mutacij ali mutacijskih vzorcev se z novimi podatki spreminjajo, zato je priporočljivo, da pri analizi izvida virusne odpornosti vedno pogledate trenutno veljavni sistem interpretacije.

Podatki o kombiniranju etravirina z raltegravirjem ali maravirokom niso na voljo, razen tistih, ki zadevajo medsebojno delovanje zdravil (glejte poglavje 4.5).

Hude kožne in preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi etravirina so poročali tudi o hudih kožnih neželenih reakcijah. V kliničnih študijah so redko poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu in o multiiformnem eritemu (pri < 0,1% primerov). Zdravljenje z zdravilom INTELENCE je treba ukiniti, če se pojavi huda kožna reakcija.

Klinični podatki so omejeni in ni mogoče izključiti povečanega tveganja za pojav kožnih reakcij pri bolnikih, ki imajo v anamnezi kožne reakcije, povezane z jemanjem nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (NNRTI - non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor). Pri takšnih bolnikih je potrebna previdnost, še posebej če imajo v anamnezi hude kožne reakcije na zdravila.

Pri uporabi etravirina so poročali o primerih hudih preobčutljivostnih sindromov, vključno s sindromom DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms - kožni izpuščaj z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN – Toxic Epidermal Necrolysis), ki so lahko tudi smrtni (glejte poglavje 4.8). Za sindrom DRESS so značilni izpuščaj, zvišana telesna temperatura, eozinofilija in sistemski zapleti (vključuje, ni pa omejen na hud izpuščaj ali izpuščaj, ki ga spremljajo zvišana telesna temperatura, slabo počutje, izčrpanost, bolečine v sklepih ali mišicah, izpuščaj z mehurčki, razjede v ustih, konjunktivitis, hepatitis in eozinofilijo). Sindrom se običajno pojavi v obdobju 3-6 tednov in v večini primerov izgine po prekinitvi zdravljenja in uvedbi terapije s kortikosteroidi.

Bolnike je treba poučiti, da morajo v primeru pojava hudega izpuščaja ali preobčutljivostne reakcije poiskati zdravniško pomoč. Bolniki, katerim diagnosticirajo preobčutljivostno reakcijo med zdravljenjem, morajo takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom INTELENCE.

Odložena prekinitve zdravljenja z zdravilom INTELENCE po pojavu hudega izpuščaja lahko povzroči življenjsko nevarne reakcije.

Bolniki, ki so zdravljenje prekinili zaradi preobčutljivostnih reakcij, zdravljenja z zdravilom INTELENCE ne smejo ponovno začeti.

Izpuščaj

Pri uporabi etravirina so poročali o pojavu izpuščaja. Izpuščaj je bil najpogosteje blag do zmeren in se je pojavil v drugem tednu zdravljenja, po četrtem tednu zdravljenja pa se je pojavljal redko. V večini primerov je bil omejen in je ob nadaljevanju zdravljenja običajno minil v 1 do 2 tednih. Pri predpisovanju zdravila INTELENCE ženskam se je treba zavedati, da je bila incidenca izpuščaja pri ženskah večja (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija

Za otroke, ki ne morejo pogoltniti cele tablete (celih tablet), je mogoče tableto (tablete) dispergirati v tekočini. Ta način pride v poštev samo v primeru, da bo otrok z veliko verjetnostjo v tekočini zaužil celoten odmerek iz tablete (tablet) (glejte poglavji 4.2 in 6.6). Otroka in njegovega negovalca je treba opozoriti, kako pomembno je, da otrok zaužije celoten odmerek, da ne bi prišlo do premajhne izpostavljenosti zdravilu in odsotnosti virološkega odziva. Če pri otroku ni mogoče z gotovostjo pričakovati, da bo zaužil celoten odmerek iz tablete (tablet), dispergirane (dispergiranih) v tekočini, je treba razmisliti o zdravljenju z drugim protiretrovirusnim zdravilom.

Starejši

Izkušnje z uporabo zdravila pri starejših so omejene: v preskušanjih III. faze je etravirin prejelo 6 bolnikov, starih 65 let ali več, in 53 bolnikov, starih od 56 do 64 let. Vrsta in incidenca neželenih učinkov pri bolnikih, starih > 55 let, sta bili podobni kot pri mlajših bolnikih (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Nosečnost

Zaradi povečane izpostavljenosti etravirinu med nosečnostjo je pri nosečnicah, ki sočasno jemljejo druga zdravila ali imajo soobolenja, ki lahko še povečajo izpostavljenost etravirinu, potrebna previdnost.

Bolniki z drugimi sočasnimi boleznimi

Okvara jeter

Etravirin se presnavlja in izloča predvsem preko jeter in je v veliki meri vezan na plazemske beljakovine. Pri okvari jeter lahko pričakujemo učinke zaradi izpostavljenosti nevezanemu zdravilu (ki

pa še niso preučeni) in zato svetujemo previdnost pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Etravirina niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po klasifikaciji Child-Pugh) in zato pri tej skupini bolnikov njegova uporaba ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sočasna okužba z virusom hepatitisa B (HBV) ali C (HCV)

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom hepatitisa B ali C, je potrebna previdnost, ker so doslej na voljo le omejeni podatki in zvečanje tveganja za zvišanje vrednosti jetrnih encimov ni izključeno.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Vnetni sindrom imunske obnove

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo v času uvedbe CART hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikrita oportunistične okužbe in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov in znakov že znane oportunistične okužbe. Običajno so takšne reakcije opažali v prvih tednih ali mesecih po uvedbi CART. Med pomembnejše primere sodijo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne mikobakterijske okužbe in pljučnica povzročena s *Pneumocystis jirovecii*. Morebitne vnetne simptome je treba oceniti in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Osteonekroza

Čeprav menijo, da v etiologiji osteonekroze sodeluje več dejavnikov (na primer uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, huda imunosupresija in večji indeks telesne mase), so poročali o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih z napredovalo okužbo s HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Bolnikom zato naročite, naj se posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo bolečine v sklepih, okorelost sklepov ali težave z gibanjem.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Med etravirinom in kombinacijo tipranavir/ritonavir obstaja pomembna farmakokinetična interakcija (76% zmanjšanje AUC etravirina), ki lahko pomembno vpliva na virološki odziv na etvirin. Zato etvirina ni priporočljivo uporabljati skupaj s kombinacijo tipranavir/ritonavir.

Kombinacije etvirina z daklatasvirjem, s kombinacijo atazanavir/kobicistat ali darunavir/kobicistat niso priporočljive (glejte poglavje 4.5).

Za dodatne informacije o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili glejte poglavje 4.5.

Laktozna intoleranca in pomanjkanje laktaze

INTELENCE 25 mg tablete

Ena tableta vsebuje 40 mg laktoze monohidrata. Bolniki z redko dedno galaktozno intoleranco, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze in galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

INTELENCE 100 mg tablete

Ena tableta vsebuje 160 mg laktoze monohidrata. Bolniki z redko dedno galaktozno intoleranco, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze in galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki vplivajo na stopnjo izpostavljenosti etravirinu

Etravirin se presnavlja z encimi CYP3A4, CYP2C9 in CYP2C19, temu sledi glukuronidacija nastalih presnovkov z uridin difosfat glukuronozil transferazo (UDPGT). Zdravila, ki inducirajo izoencime CYP3A4, CYP2C9 ali CYP2C19, lahko povečajo očistek etravirina in povzročijo zmanjšanje plazemske koncentracije etravirina.

Sočasna uporaba etravirina in zdravil, ki zavirajo CYP3A4, CYP2C9 ali CYP2C19, pa lahko zmanjša očistek etravirina in tako povzroči zvečanje plazemske koncentracije etravirina.

Zdravila, na katera vpliva sočasna uporaba etravirina

Etravirin je šibek induktor izoencima CYP3A4. Sočasna uporaba etravirina z zdravili, ki se presnavljajo predvsem preko CYP3A4, lahko povzroči zmanjšanje plazemske koncentracije teh zdravil, kar bi lahko vodilo do oslabitve ali krajšega trajanja njihovih terapevtskih učinkov. Etravirin je šibek zaviralec izoencimov CYP2C9 in CYP2C19. Etravirin je tudi šibek zaviralec P-glikoproteina. Njegova sočasna uporaba z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s pomočjo CYP2C9 ali CYP2C19 ali se vežejo na P-glikoprotein, lahko povzroči zvečanje plazemske koncentracije teh zdravil, kar bi lahko vodilo do okrepitve ali daljšega trajanja njihovih terapevtskih učinkov ali spremenilo njihov profil neželenih učinkov.

Tako znane kot teoretično mogoče interakcije z nekaterimi protiretrovirusnimi zdravili in z drugimi zdravili, ki ne delujejo proti retrovirusom, so navedene v preglednici 2. Preglednica ne vsebuje vseh učinkov.

Preglednica medsebojnih delovanj

Medsebojno delovanje med etravirinom in drugimi sočasno uporabljenimi zdravili je navedeno v preglednici 2 (zvečanje je označeno z “↑”, zmanjšanje z “↓”, stanje brez sprememb z “↔”, ni bilo opravljenega z “ND”, interval zaupanja z “CI”).

Preglednica 2: Interakcije z drugimi zdravili in priporočila za odmerjanje

Zdravila razvrščena po področjih zdravljenja	Učinek na koncentracije zdravil Srednji količnik po metodi najmanjših kvadratov 90% CI; 1,00 = ni učinka	Priporočila za sočasno dajanje zdravil
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Protiretrovirusna zdravila		
<i>NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze)</i>		
didanozin 400 mg enkrat na dan	<u>didanozin</u> AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C _{min} ND C _{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C _{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) C _{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Niso opazili pomembnih učinkov na FK parametre didanozina in etravirina. INTELENCE in didanozin se lahko uporabljata brez prilagajanja odmerkov.

tenofovirdizoproksilat 245 mg enkrat na dan ^b	<u>tenofovir</u> AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C _{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) C _{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C _{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) C _{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Niso opazili pomembnih učinkov na FK parametre tenofovirja in etravirina. INTELENCE in tenofovir se lahko uporabljata brez prilagajanja odmerkov.
Ostali NRTI	Medsebojnih delovanj niso preučevali, vendar jih ni pričakovati glede na to, da se ostali NRTI (npr. abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin in zidovudin) izločajo predvsem skozi ledvice.	INTELENCE se skupaj s temi NRTI lahko uporablja brez prilagajanja odmerkov.
<i>NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze)</i>		
efavirenz nevirapin rilpivirin	Sočasna uporaba dveh NNRTI ni koristna. Sočasna uporaba etravirina in efavirenza ali nevirapina lahko povzroči pomembno zmanjšanje plazemske koncentracije etravirina in izgubo terapevtskega učinka etravirina. Sočasna uporaba etravirina in rilpivirina lahko povzroči znižanje plazemske koncentracije rilpivirina in izgubo njegovega terapevtskega učinka.	Sočasna uporaba zdravila INTELENCE z drugimi NNRTI ni priporočljiva.
<i>HIV PI (zaviralci proteaze) - neokrepljeni (t.j. brez sočasne uporabe majhnega odmerka ritonavirja)</i>		
indinavir	Sočasna uporaba etravirina in indinavirja lahko povzroči pomembno znižanje plazemske koncentracije indinavirja in izgubo njegovega terapevtskega učinka.	Sočasna uporaba zdravila INTELENCE z indinavirjem ni priporočljiva.
<i>HIV PI (zaviralci proteaze) – okrepljeni z majhnim odmerkom ritonavirja</i>		
atazanavir/ritonavir 300/100 mg enkrat na dan	<u>atazanavir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C _{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) C _{max} ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C _{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) C _{max} ↑ 1,30 (1,17-1,44)	Zdravilo INTELENCE in kombinacija atazanavir/ritonavir se lahko uporabljajo brez prilagajanja odmerkov.
darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan	<u>darunavir</u> AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C _{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) C _{max} ↔ 1,11 (1,01-1,22) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C _{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) C _{max} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	Zdravilo INTELENCE in kombinacija darunavir/ritonavir se lahko uporabljajo brez prilagajanja odmerkov (glejte poglavje 5.1).
fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dvakrat na dan	<u>amprenavir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C _{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) C _{max} ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>etravirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Lahko je potrebna prilagoditev odmerka kombinacije amprenavir/ritonavir in fosamprenavir/ritonavir pri sočasni uporabi z zdravilom INTELENCE. Pri prilagajanju odmerka si lahko pomagata z uporabo peroralne raztopine.

lopinavir/ritonavir (tableta) 400/100 mg dvakrat na dan	<u>lopinavir</u> AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C _{min} ↓ 0,80 (0,73-0,88) C _{max} ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C _{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) C _{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	Zdravilo INTELENCE in kombinacija lopinavir/ritonavir se lahko uporabljajo brez prilagajanja odmerkov.
sakvinavir/ritonavir 1.000/100 mg dvakrat na dan	<u>sakvinavir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C _{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) C _{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C _{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	Zdravilo INTELENCE in kombinacija sakvinavir/ritonavir se lahko uporabljajo brez prilagajanja odmerkov.
tipranavir/ritonavir 500/200 mg dvakrat na dan	<u>tipranavir</u> AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C _{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) C _{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C _{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C _{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Sočasna uporaba kombinacije tipranavir/ritonavir in zdravila INTELENCE ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
<i>HIV PI (zaviralci proteaze) – okrepljeni s kobicistatom</i>		
atazanavir/kobicistat darunavir/kobicistat	Medsebojnih delovanj niso preučevali. Sočasna uporaba etravirina s kombinacijo atazanavir/kobicistat ali darunavir/kobicistat lahko zmanjša plazemske koncentracije PI in/ali kobicistata, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti.	Sočasna uporaba zdravila INTELENCE s kombinacijo atazanavir/kobicistat ali darunavir/kobicistat ni priporočljiva.
<i>Antagonisti CCR5</i>		
maravirok 300 mg dvakrat na dan maravirok/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg dvakrat na dan	<u>maravirok</u> AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C _{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) C _{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C _{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) C _{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>maravirok*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57-3,74) C _{min} ↑ 5,27 (4,51-6,15) C _{max} ↑ 1,77 (1,20-2,60) *v primerjavi z odmerkom maraviroka 150 mg dvakrat na dan	Priporočeni odmerki maraviroka pri kombinaciji z zdravilom INTELENCE in zaviralcem proteaze je 150 mg dvakrat na dan, razen pri uporabi s kombinacijo fosamprenavir/ritonavir, ki ni priporočena sočasno z uporabo maraviroka. Prilagoditev odmerka zdravila INTELENCE ni potrebna. Glejte tudi poglavje 4.4.
<i>Zaviralci fuzije</i>		
enfuvirtid 90 mg dvakrat na dan	<u>etravirin*</u> AUC ↔ ^a C _{0h} ↔ ^a Koncentracij enfuvirtida niso preiskovali in medsebojnih delovanj ni pričakovati. * na osnovi analiz populacijske farmakokinetike	Pri sočasni uporabi zdravila INTELENCE in enfuvirtida ni pričakovati medsebojnih delovanj.

<i>Zaviralci prenosa virusnega genoma s pomočjo encima integraze</i>		
dolutegravir 50 mg enkrat na dan	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C _{min} ↓ 0,12 (0,09-0,16) C _{max} ↓ 0,48 (0,43-0,54) <u>etravirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Etravirin pomembno zniža plazemske koncentracije dolutegravirja. Učinek etravirina na koncentracijo dolutegravirja v plazmi je ublažila sočasna kombinacija darunavir/ritonavir ali lopinavir/ritonavir. Pričakuje se, da ga ublaži tudi kombinacija atazanavir/ritonavir.
dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg enkrat na dan + 600/100 mg dvakrat na dan	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C _{min} ↓ 0,63 (0,52-0,77) C _{max} ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>etravirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Zdravilo INTELENCE se lahko uporablja z dolutegravirjem le sočasno s kombinacijami atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ali lopinavir/ritonavir. Pri teh kombinacijah prilagoditev odmerka ni potrebna.
dolutegravir + lopinavir/ritonavir 50 mg enkrat na dan + 400/100 mg dvakrat na dan	<u>dolutegravir</u> AUC ↔ 1,11 (1,02-1,20) C _{min} ↑ 1,28 (1,13-1,45) C _{max} ↔ 1,07 (1,02-1,13) <u>etravirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	
raltegravir 400 mg dvakrat na dan	<u>raltegravir</u> AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C _{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) C _{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C _{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) C _{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	Zdravilo INTELENCE in raltegravir se lahko uporabljata brez prilagajanja odmerkov.
ANTIARITMIKI		
digoksin 0,5 mg enkratni odmerek	<u>digoksin</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	Zdravilo INTELENCE in digoksin lahko uporabljate brez prilagoditve odmerka. Priporočljivo je, da pri kombiniranju z zdravilom INTELENCE spremljate koncentracije digoksina.
amiodaron bepridil dizopiramid flekainid lidokain (sistemiški) meksiletin propafenon kinidin	Medsebojnih delovanj niso preučevali. Pričakovati je, da zdravilo INTELENCE zniža plazemske koncentracije teh antiaritmikov.	Pri sočasni uporabi antiaritmikov z zdravilom INTELENCE je potrebna previdnost, priporočljivo je spremljanje terapevtskih koncentracij antiaritmikov, če je na voljo.
ANTIBIOTIKI		
azitromicin	Medsebojnih delovanj niso preučevali. Glede na to, da se azitromicin izloča z žolčem, ni pričakovati medsebojnih delovanj med njim in zdravilom INTELENCE.	Zdravilo INTELENCE in azitromicin se lahko uporabljata brez prilagajanja odmerkov.

klaritromicin 500 mg dvakrat na dan	<u>klaritromicin</u> AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) C _{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) C _{max} ↓ 0,66 (0,57-0,77) <u>14-OH-klaritromicin</u> AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C _{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) C _{max} ↑ 1,33 (1,13-1,56) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C _{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C _{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Etravirin je zmanjšal izpostavljenost klaritromicinu, medtem ko so bile koncentracije njegovega aktivnega presnovka 14-hidroksi-klaritromicina zvišane. Ker ima 14-hidroksi-klaritromicin zmanjšano delovanje proti kompleksu <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), je lahko njegova celotna aktivnost proti temu mikroorganizmu spremenjena. Pri zdravljenju okužbe z MAC morate torej premisliti o uporabi nadomestnih zdravil za klaritromicin.
ANTIKOAGULANTI		
varfarin	Medsebojnih delovanj niso preučevali. Pričakovati je, da etravirin zviša plazemsko koncentracijo varfarina.	Pri kombiniranju varfarina z zdravilom INTELENCE je priporočljivo, da spremljate protrombinski čas (INR).
ANTIEPILEPTIKI		
karbamazepin fenobarbital fenitoin	Medsebojnih delovanj niso preučevali. Pričakovati je, da karbamazepin, fenobarbital in fenitoin znižajo plazemske koncentracije etravirina.	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
ANTIMIKOTIKI		
flukonazol 200 mg enkrat na dan zjutraj	<u>flukonazol</u> AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C _{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) C _{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C _{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) C _{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91)	Zdravilo INTELENCE in flukonazol se lahko uporabljata brez prilagajanja odmerkov.
itrakonazol ketokonazol posakonazol	Medsebojnih delovanj niso preučevali. <u>Posakonazol</u> , ki je močan zaviralec CYP3A4, lahko zviša plazemske koncentracije etravirina. <u>Itrakonazol</u> in <u>ketokonazol</u> sta močna zaviralca in tudi substrata za CYP3A4. Sočasna sistemska uporaba itrakonazola ali ketokonazola z etravirinom lahko zviša plazemske koncentracije etravirina. Hkrati pa lahko etravirin zniža plazemske koncentracije itrakonazola ali ketokonazola.	Zdravilo INTELENCE in navedeni antimikotiki se lahko uporabljajo brez prilagajanja odmerkov.
vorikonazol 200 mg dvakrat na dan	<u>vorikonazol</u> AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C _{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) C _{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C _{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) C _{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)	Zdravilo INTELENCE in vorikonazol se lahko uporabljata brez prilagajanja odmerkov.

ANTIMALARIKI		
artemeter/ lumefantrin 80/480 mg, 6 odmerkov ob času 0, 8, 24, 36, 48, in 60 ur	<u>artemeter</u> AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C _{min} ↓ 0,82 (0,67-1,01) C _{max} ↓ 0,72 (0,55-0,94) <u>dihidroartemisinin</u> AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C _{min} ↓ 0,83 (0,71-0,97) C _{max} ↓ 0,84 (0,71-0,99) <u>lumefantrin</u> AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C _{min} ↔ 0,97 (0,83-1,15) C _{max} ↔ 1,07 (0,94-1,23) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C _{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C _{max} ↔ 1,11 (1,06-1,17)	Pri sočasni uporabi zdravila INTELENCE in kombinacije artemeter/ lumefantrin je potrebno skrbno spremljanje odgovora na antimalarik, ker opažena zmanjšana izpostavljenost artemetru in/ali njegovemu aktivnemu presnovku dihidroartemisininu lahko povzroči zmanjšano antimalarično učinkovitost. Prilagajanje odmerka zdravila INTELENCE ni potrebno.
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ Z MIKOBAKTERIJAMI		
rifampicin rifapentin	Medsebojnih delovanj niso preučevali. Pričakovati je, da rifampicin in rifapentin znižata plazemsko koncentracijo etravirina. Zdravilo INTELENCE je treba uporabljati skupaj z okrepljenimi PI. Sočasna uporaba rifampicina in okrepljenih PI je kontraindicirana.	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
rifabutin 300 mg enkrat na dan	Skupaj z okrepljenim PI: Medsebojnih delovanj niso preučevali. Skladno s starejšimi podatki, lahko pričakujemo zmanjšanje izpostavljenosti etravirinu ter povečanje izpostavljenosti rifabutinu in še bolj 25-O-deacetyl-rifabutinu. Brez okrepljenega PI (ni indicirano za etravirin): <u>rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C _{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) C _{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03) <u>25-O-deacetyl-rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C _{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) C _{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C _{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)	Pri sočasni uporabi zdravila INTELENCE z okrepljenim PI in rifabutinom je potrebna previdnost zaradi možnosti zmanjšanja izpostavljenosti etravirinu ter tveganja za povečanje izpostavljenosti rifabutinu in 25-O-deacetyl-rifabutinu. Priporočeno je skrbno spremljanje virološkega odziva in neželenih učinkov, povezanih z rifabutinom. Za navodila za prilagajanje odmerka rifabutina, glejte navodila za uporabo sočasno uporabljenega okrepljenega PI.
BENZODIAZEPINI		
diazepam	Medsebojnih delovanj niso preučevali. Pričakovati je, da etravirin zviša plazemsko koncentracijo diazepama.	Premisliti je treba o uporabi nadomestnih zdravil za diazepam.
KORTIKOSTEROIDI		
deksametazon (sistemeski)	Medsebojnih delovanj niso preučevali. Pričakovati je, da pri sočasni uporabi deksametazon zniža plazemsko koncentracijo etravirina.	Sistemeski deksametazon je treba uporabljati previdno ali namesto njega uporabiti druga zdravila, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju.

ESTROGENSKI KONTRACEPTIVI		
etinilestradiol 0,035 mg enkrat na dan noretisteron 1 mg enkrat na dan	<u>etinilestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C _{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) C _{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) <u>noretisteron</u> AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C _{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) C _{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) <u>etravirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Kombinacijo estrogenskih in/ali progesteronskih kontraceptivov in zdravila INTELENCE lahko uporabljate brez prilagoditve odmerka.
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA Z NEPOSREDNIM DELOVANJEM NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)		
ribavirin	Medsebojnih delovanj niso preučevali, vendar jih glede na to, da se ribavirin izloča preko ledvic, ni pričakovati.	Zdravilo INTELENCE in ribavirin se lahko uporabljata brez prilagajanja odmerkov.
daklatasvir	Medsebojnih delovanj niso preučevali. Sočasna uporaba etravirina in daklatasvirja lahko zmanjša koncentracije daklatasvirja.	Sočasna uporaba zdravila INTELENCE in daklatasvirja ni priporočljiva.
elbasvir/grazoprevir	Medsebojnih delovanj niso preučevali. Sočasna uporaba etravirina in kombinacije elbasvir/grazoprevir lahko zmanjša koncentracije elbasvirja in grazoprevirja ter zmanjša terapevtski učinek kombinacije.	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)
ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Medsebojnih delovanj niso preučevali. Pričakovati je, da bi sočasna uporaba povzročila znižanje plazemskih koncentracij etravirina.	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
ZAVIRALCI HMG CO-A REDUKTAZE		
atorvastatin 40 mg enkrat na dan	<u>atorvastatin</u> AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) 2-OH-atorvastatin AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	Kombinacija zdravila INTELENCE z atorvastatinom, se lahko daje brez prilagoditve odmerkov, vendar pa bo morda potrebna prilagoditev odmerka atorvastatina glede na bolnikov klinični odziv.
fluvastatin lovastatin pravastatin rosuvastatin simvastatin	Medsebojnih delovanj niso preučevali. Ni pričakovati nobenih medsebojnih delovanj med pravastatinom in etravirinom. Lovastatin, rosuvastatin in simvastatin so substrati za CYP3A4 in njihova sočasna uporaba z etravirinom lahko povzroči manjše plazemske koncentracije zaviralca HMG Co-A reduktaze. Fluvastatin in rosuvastatin se presnavljata s CYP2C9 in njuna sočasna uporaba z etravirinom lahko vodi do večjih plazemskih koncentracij zaviralca HMG Co-A reduktaze.	Za te zaviralce HMG Co-A reduktaze je lahko potrebna prilagoditev odmerka.
ANTAGONISTI RECEPTORJEV H ₂		
ranitidin 150 mg dvakrat na dan	<u>etravirin</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	Zdravilo INTELENCE se lahko uporablja sočasno z antagonisti receptorjev H ₂ brez prilagoditve odmerka.

IMUNOSUPRESIVI		
ciklosporin sirolimus takrolimus	Medsebojnih delovanj niso preučevali. Pričakovati je, da etravirin zniža plazemske koncentracije ciklosporina, sirolimusa in takrolimusa.	Pri sočasni uporabi s sistemskimi imunosupresivi je potrebna previdnost, ker so lahko plazemske koncentracije ciklosporina, sirolimusa in takrolimusa spremenjene pri njihovi sočasni uporabi z zdravilom INTELENCE.
NARKOTIČNI ANALGETIKI		
metadon odmerek v razponu od 60 mg do 130 mg enkrat na dan	<u>R(-) metadon</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) <u>S(+) metadon</u> AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C _{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) C _{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>etavirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Glede na klinično stanje bolnikov ni bila potrebna sprememba odmerka metadona med ali po obdobju sočasne uporabe z zdravilom INTELENCE.
ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5 (PDE-5)		
sildenafil 50 mg enkratni odmerek tadalafil vardenafil	<u>sildenafil</u> AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-demetil-sildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Pri sočasni uporabi zaviralcev PDE-5 z zdravilom INTELENCE je lahko potrebna prilagoditev odmerka zaviralca PDE-5 za doseganje želenega kliničnega učinka.
ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV		
klopidogrel	<i>In vitro</i> podatki kažejo, da etravirin zavira delovanje CYP2C19. Zato je mogoče, da etravirin z zaviranjem CYP2C19 <i>in vivo</i> zavira presnovo klopidogrela v njegov aktivni presnovek. Klinični pomen te interakcije ni znan.	Iz previdnosti se sočasna uporaba etravirina in klopidogrela ne priporoča.
ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE		
omeprazol 40 mg enkrat na dan	<u>etavirin</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	Zdravilo INTELENCE lahko uporabljate sočasno z zaviralci protonske črpalke brez prilagoditve odmerka.
SELEKTIVNI ZAVIRALCI PONOVRNEGA PRIVZEMA SEROTONINA (SSRI)		
paroksetin 20 mg enkrat na dan	<u>paroksetin</u> AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C _{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) C _{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) <u>etavirin</u> AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) C _{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	Zdravilo INTELENCE lahko uporabljate sočasno s paroksetinom brez prilagoditve odmerka.

^a Primerjava temelji na zgodovinski kontroli.

^b V študiji so uporabljali 300 mg tenofoviridizoproksilat fumarata enkrat na dan.

Opomba: v študijah medsebojnih delovanj med zdravili so uporabljali različne oblike in/ali odmerke etravirina, s čimer so dosegli podobne stopnje izpostavljenosti, zato veljajo medsebojna delovanja, ki se nanašajo na eno obliko, hkrati tudi za drugo.

Pediatrska populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V splošnem je pri odločanju uporabe protiretrovirusnega zdravila za zdravljenje infekcije z virusom HIV pri nosečnicah in posledično zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa virusa HIV na novorojenčka potrebno upoštevati tako podatke pri živalih kot tudi klinične izkušnje pri nosečnicah, da se oceni varnost za fetus.

Prehajanje etravirina preko posteljice so opazili pri brejih podganah, ni pa znano, ali se to zgodi tudi pri nosečnicah. Študije pri živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka in ploda, porod ali poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Na osnovi podatkov pri živalih je tveganje za pojav malformacij pri ljudeh malo verjetno. Klinični podatki so zelo omejeni in ne predstavljajo tveganja glede varnosti.

Dojenje

Etravirin se izloča v materino mleko.

Zaradi možnosti pojava neželenih učinkov pri dojenčkih je treba ženskam naročiti, naj ne dojijo, če jemljejo zdravilo INTELENCE. Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu etravirina na plodnost pri človeku. Pri podganah niso opazili vpliva na parjenje ali plodnost med zdravljenjem z etravirinom (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo INTELENCE ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Študij o vplivu zdravila INTELENCE na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Pri bolnikih, ki so prejeli etravirin, so poročali o neželenih učinkih, kot sta somnolenca in vrtoglavica, kar je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnosti zdravila

Najbolj pogosti (incidenca $\geq 10\%$) neželeni učinki vseh jakosti, o katerih so poročali pri uporabi etravirina, so bili izpuščaj, driska, navzea in glavobol. V študijah faze III je bila pri bolnikih, ki so prejeli etravirin, pogostnost ukinitve zdravila zaradi katerega koli neželenega učinka 7,2%. Najpogostejši neželeni učinek, ki je vodil do ukinitve zdravila, je bil izpuščaj.

Povzetek neželenih učinkov zdravila v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z etravirinom, so povzeti v preglednici 3. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in po pogostnosti. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 3: Neželeni učinki, ki so jih opazali pri uporabi etravirina v kliničnih preskušanjih in po prihodu zdravila na trg

Razvrstitev po organskih sistemih (SOC)	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	trombocitopenija, anemija, zmanjšanje števila nevtrofilcev
	občasni	zmanjšanje števila levkocitov
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivost na zdravilo
	občasni	sindrom imunske obnove
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	sladkorna bolezen, hiperglikemija, hiperholesterolemija, zvečanje koncentracije lipoproteinov majhne gostote (LDL), hipertrigliceridemija, hiperlipidemija, dislipidemija, anoreksija
Psihiatrične motnje	pogosti	tesnoba, nespečnost, motnje spanja
	občasni	zmedenost, dezorientacija, nočne more, živčnost, nenormalne sanje
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	periferna nevropatija, parestezije, hipestezija, amnezija, somnolenca
	občasni	konvulzije, sinkopa, tremor, hipersomnija, motnje pozornosti
Očesne bolezni	občasni	zamegljen vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	vertiglavica
Srčne bolezni	pogosti	miokardni infarkt
	občasni	atrijska fibrilacija, angina pectoris
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija
	redki	hemoragična možganska kap ^a
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	dispneja pri naporu
	občasni	bronhospazem
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska, navzea
	pogosti	gastroezofagealni refluks, bruhanje, trebušne bolečine, napihnjenost trebuha, napenjanje, gastritis, zaprtje, suha usta, stomatitis, zvečanje koncentracije lipaze, zvečanje koncentracije amilaze v krvi
	občasni	pankreatitis, hematemeza, siljenje na bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvečanje koncentracije alanin aminotransferaze (ALT), zvečanje koncentracije aspartat aminotransferaze (AST)
	občasni	hepatitis, steatoza jeter, citolitični hepatitis, hepatomegalija
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj
	pogosti	nočno potenje, suha koža, prurigo
	občasni	angionevrotični edem ^a , otekanje obraza, hiperhidroza
	redki	Stevens-Johnsonov sindrom ^a , multiformni eritem ^a
	zelo redki	toksična epidermalna nekroliza ^a , sindrom DRESS ^b
Bolezni sečil	pogosti	ledvična odpoved, zvečanje koncentracije kreatinina v krvi
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost
	občasni	upočasnjeno

^a Navedene neželene učinke o opažali v drugih kliničnih preskušanjih (ne v študijah DUET-1 in DUET-2).

^b Navedene neželene učinke so ugotovili pri spremljanju izkušenj z etravirinom po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Izpuščaj

Izpuščaj je bil najpogostejše blag do zmeren, običajno je bil makularen do makulopapularen ali eritematozen. Večinoma se je pojavljal v drugem tednu zdravljenja, po četrtem tednu je bil redek. Izpuščaj je večinoma izzvenel brez dodatnih ukrepov in je običajno minil po 1 do 2 tednih nadaljnjega zdravljenja (glejte poglavje 4.4). V študijah DUET je bila v kraku z etravirinom incidenca izpuščaja pri ženskah večja kot pri moških (o izpuščaju ≥ 2 . stopnje so poročali pri 9/60 [15,0%] žensk v primerjavi z 51/539 [9,5%] moških; o prekinitvi zdravljenja zaradi izpuščaja so poročali pri 3/60 [5,0%] žensk v primerjavi z 10/539 [1,9%] moških) (glejte poglavje 4.4). Pri izrazitosti izpuščaja ali ukinitvi zdravila zaradi izpuščaja, med spoloma ni bilo razlik. Klinični podatki so omejeni in povečanega tveganja za pojav kožnih reakcij pri bolnikih z anamnezo kožne reakcije zaradi uporabe NNRTI, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske obnove

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo hudo imunsko pomanjkljivost v času uvedbe kombinirane protiretrovirusne terapije (CART- combination antiretroviral therapy), se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikriti oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4). (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza

Poročali so o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih s splošno priznanimi dejavniki tveganja, napredovalo okužbo s HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji. Pogostnost tega pojava ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija (od starosti 1 leta do manj kot 18 let)

Ocena varnosti uporabe zdravila pri otrocih in mladostnikih je osnovana na podatkih dveh študij s po eno skupino bolnikov. Študija PIANO (TMC125-C213) je bila preskušanje II. faze s 101 bolnikom. Bolniki z okužbo z virusom HIV-1, ki so bili stari od 6 let do manj kot 18 let in so bili predhodno že zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, so prejeli zdravilo INTELENCE v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Študija TMC125-C234/IMPAACT P1090 je preskušanje faze I/II, v katerem je 26 pediatričnih bolnikov z okužbo z virusom HIV-1, ki so bili stari od 1 leta do manj kot 6 let in so bili predhodno že zdravljeni s protivirusnimi zdravili, prejelo zdravilo INTELENCE v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.1).

V študijah PIANO in TMC125-C234/IMPAACT P1090 so bili glede pogostnosti, vrste in jakosti neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih primerljivi z neželenimi učinki, opaženimi pri odraslih. V študiji PIANO je bil izpuščaj pri deklkah poročan pogostejše kot pri dečkih (izpuščaj ≥ 2 . stopnje so poročali pri 13/64 [20,3%] deklic v primerjavi z 2/37 [5,4%] dečkov; o prekinitvi zdravljenja zaradi izpuščaja so poročali pri 4/64 [6,3%] deklic v primerjavi z 0/37 [0%] dečkov) (glejte poglavje 4.4). Izpuščaj se je najpogostejše pojavil v drugem tednu zdravljenja, bil je blag, makularno /papilarnega tipa. Večinoma je bil omejen in je ob nadaljevanju zdravljenja izginil v enem tednu.

V postmarketinški retrospektivni kohortni študiji varnostnega profila etravirina pri otrocih in mladostnikih z okužbo z virusom HIV-1, ki so prejeli etravirin skupaj z drugimi protiretrovirusnimi zdravili proti virusu HIV-1 (N = 182), so o Stevens-Johnsonovem sindromu poročali z večjo incidenco (1%) kot v kliničnih študijah pri odraslih (< 0,1%).

Druge posebne skupine bolnikov

Bolniki, ki so sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C

V združeni analizi izsledkov preskušanj DUET-1 in DUET-2 je bila pojavnost jetrnih neželenih učinkov pri sočasno okuženih bolnikih, ki so jih zdravili z etravirinom, večja v primerjavi s sočasno okuženimi bolniki, ki so prejeli placebo. Pri teh bolnikih je potrebna previdnost pri uporabi zdravila INTELENCE (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni podatkov o simptomih prevelikega odmerjanja etravirina; najverjetneje bi se najpogostejši neželeni učinki etravirina (izpuščaj, driska, navzea in glavobol) pojavili tudi kot najpogostejši simptomi prevelikega odmerjanja. Za preveliko odmerjanje etravirina ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila INTELENCE naj sestoji iz splošnih podpornih ukrepov, vključno s spremljanjem bolnikovih vitalnih znakov in opazovanjem njegovega kliničnega stanja. Ker se etravirin v veliki meri veže na beljakovine, je malo verjetno, da se bo z dializo odstranila bistvena količina učinkovine.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), oznaka ATC: J05AG04.

Mehanizem delovanja

Etravirin je nenukleozidni zaviralec virusnega (HIV-1) encima reverzna transkriptaza. Etravirin se veže naravnost na reverzno transkriptazo (RT) in zavira od RNK in od DNK odvisno aktivnost DNK polimeraze tako, da povzroči motnje na katalitičnem mestu encima.

Protivirusno delovanje *in vitro*

Etravirin deluje proti divjemu tipu HIV-1 v linijah celic T in v primarnih celicah, pri čemer se njegova mediana vrednost EC₅₀ giblje v razponu od 0,9 do 5,5 nM (nmol/l). Etravirin je pokazal delovanje tudi proti primarnim izolatom HIV-1 iz skupine M (podtipi A, B, C, D, E, F in G) z vrednostmi EC₅₀ v razponu od 0,3 do 1,7 nM (nmol/l) ter primarnim izolatom HIV-1 iz skupine O z vrednostmi EC₅₀ v razponu od 11,5 do 21,7 nM (nmol/l). Čeprav je *in vitro* etravirin pokazal delovanje tudi proti divjemu tipu HIV-2 z mediano vrednostjo EC₅₀ v razponu od 5,7 do 7,2 μM (μmol/l), zdravljenje okužbe s HIV-2 z etravirinom ni priporočljivo, ker ni kliničnih podatkov. Etravirin je ohranil tudi delovanje proti virusnim sevom HIV-1, ki so odporni za zaviralce nukleozidne reverzne transkriptaze in/ali zaviralce proteaze. Poleg tega je etravirin pokazal spremembo stopnje (FC - fold change) v vrednosti EC₅₀ ≤ 3 proti 60% od 6.171 kliničnih izolatov, odpornih za NNRTI.

Odpornost

Učinkovitost etravirina glede na razvoj odpornosti za NNRTI na začetku zdravljenja so preučevali v glavnem z dajanjem etravirina skupaj s kombinacijo darunavir/ritonavir (DUET-1 in DUET-2). V primerjavi z ostalimi protiretrovirusnimi zdravili, imajo okrepljeni zaviralci proteaze (npr.

darunavir/ritonavir), višjo mejo za razvoj odpornosti. Mejne vrednosti zmanjšane učinkovitosti etravirina (> 2 z etravirinom-povezane mutacije na začetku zdravljenja, glejte odstavek o kliničnih izkušnjah) se nanašajo na dajanje etravirina v kombinaciji z okrepljenimi zaviralci proteaze. Navedene mejne vrednosti so v kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju, ki ne vključuje okrepljenega zaviralca proteaz, lahko nižje.

V preskušanjih III. faze DUET-1 in DUET-2 so bile mutacije, ki so se najpogosteje razvile pri bolnikih, pri katerih je bila shema zdravljenja z etravirinom virološko neuspešna, naslednje: V108I, V179F, V179I, Y181C in Y181I in so se običajno pojavile ob več drugih osnovnih mutacijah, povezanih z odpornostjo na NNRTI (RAM - Resistance-Associated Mutation). V vseh drugih preskušanjih, opravljenih z etravirinom pri bolnikih, okuženih s HIV-1, so se najpogosteje pojavljale naslednje mutacije: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C in H221Y.

Navzkrižna odpornost

Po ugotovljeni virološki neuspešnosti sheme zdravljenja z etravirinom ni priporočljivo, da bi bolnike zdravili z efavirenzom in/ali nevirapinom.

Klinična učinkovitost in varnost

Že zdravljeni odrasli bolniki

Ključne študije

Dokazi za učinkovitost etravirina temeljijo na podatkih za obdobje 48 tednov iz dveh preskušanj III. faze DUET-1 in DUET-2. Ti dve preskušnji sta bili popolnoma enako načrtovani in v obeh so ugotovili podobno učinkovitost etravirina. Spodnji izsledki predstavljajo združene podatke iz teh dveh preskušanj.

Značilnosti preskušanja

- Načrt: randomizirano (1:1), dvojno slepo in s placebom nadzorovano preskušanje.
- Zdravljenje: etravirin v primerjavi s placebom, poleg osnovne sheme (BR - background regimen) z darunavirjem/ritonavirjem (DRV/rtv), N(t)RTI, ki jih izbere raziskovalec, in enfuvirtidom (ENF) po izbiri.
- Glavni vključitveni kriteriji:
 - virusno breme HIV-1 v plazmi > 5.000 HIV-1 RNK kopij/ml pri presejalnem testiranju,
 - 1 ali več mutacij, povezanih z odpornostjo na NNRTI (RAM) pri presejalnem testiranju ali od predhodne analize genotipov (t.j. arhivirana odpornost),
 - 3 ali več primarnih mutacij PI pri presejalnem testiranju,
 - najmanj 8 tednov zdravljenja s stabilno protiretrovirusno shemo.
- Stratifikacija: randomizacija je bila stratificirana po namenih uporabe ENF v BR, po predhodni uporabi darunavirja in po virusnem bremenu ob presejalnem testiranju.
- Virološki odziv je bil opredeljen kot doseganje potrjeno nemerljivega virusnega bremena (< 50 HIV-1 RNK kopij/ml).

Povzetek izsledkov o učinkovitosti zdravila

Preglednica 4: Združeni podatki iz preskušanj DUET-1 in DUET-2 po 48-tednih

	etravirin + BR N = 599	Placebo + BR N = 604	Razlika po zdravljenju (95% CI)
<i>Začetne značilnosti</i>			
Mediana vrednost HIV-1 RNK v plazmi	4,8 log ₁₀ kopij/ml	4,8 log ₁₀ kopij/ml	
Mediana vrednost števila celic CD4	99 x 10 ⁶ celic/l	109 x 10 ⁶ celic/l	

<i>Izid zdravljenja</i>			
Potrjeno nemerljivo virusno breme (< 50 HIV-1 RNK kopij/ml) ^a n (%) celokupno	363 (60,6%)	240 (39,7%)	20,9% (15,3%; 26,4%) ^d
<i>de novo</i> ENF	109 (71,2%)	93 (58,5%)	12,8% (2,3%; 23,2%) ^f
ne <i>de novo</i> ENF	254 (57,0%)	147 (33,0%)	23,9% (17,6%; 30,3%) ^f
< 400 HIV-1 RNK kopij/ml ^a n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%) ^d
Srednja vrednost spremembe HIV-1 RNK log ₁₀ glede na začetno vrednost (log ₁₀ kopij/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c
Srednja vrednost spremembe števila celic CD4 glede na začetno vrednost (x 10 ⁶ /l) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Katerakoli bolezen, povezana z aidsom, in/ali smrt bolnika n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9%; -0,9%) ^e

^a Pripisane vrednosti po algoritmu TLOVR (*Time to Loss of Virologic Response* – TLOVR = čas do izginotja virološkega odziva)

^b Bolnik, ki ne dokonča preskušanja, se mu pripiše vrednost: neuspešno zdravljenje (NC = F)

^c Razlika po zdravljenju se izračuna iz srednjih vrednosti najmanjših kvadratov iz modela ANCOVA, vključno s stratifikacijskimi faktorji. Vrednost $p < 0,0001$ velja za srednjo vrednost zmanjšanja HIV-1 RNK, vrednost $p = 0,0006$ pa za srednjo vrednost spremembe v številu celic CD4.

^d Interval zaupanja z obeh strani opažene razlike v stopnjah odziva; vrednost $p < 0,0001$ za model logistične regresije, vključno s stratifikacijskimi faktorji.

^e Interval zaupanja z obeh strani opažene razlike v stopnjah odziva; p -vrednost = 0,0408

^f Interval zaupanja okrog opaženih razlik v stopnjah odziva; p -vrednost iz CMH testa za nadzor stratifikacijskih faktorjev = 0,0199 za *de novo*, in $< 0,0001$ za ne *de novo*.

Ker so ugotovili precejšen medsebojen vpliv z ENF, je bila primarna analiza opravljena na 2 skupinah ENF bolnikov (pri bolnikih, ki so ponovno jemali ENF oziroma ga niso jemali, v primerjavi z bolniki, ki so jemali ENF *de novo*). Analiza rezultatov združenih podatkov po 48 tednih trajanja študij DUET-1 in DUET-2 je pokazala da je bilo zdravljenje v kraku z etravirinom uspešnejše v primerjavi s placebom, ne glede na to ali so z ENF zdravili bolnike, ki še niso bili zdravljeni (*de novo*) ($p = 0,0199$) ali tiste, ki so že bili zdravljeni ($p < 0,0001$). Rezultati analize ENF skupine (po 48 tednih zdravljenja) so prikazani v preglednici 4.

V skupini, ki je prejela etravirin, je statistično značilno manjše število bolnikov doseglo opazovan dogodek (ki je bil določen kot razvoj AIDSa in/ali smrt), kot v skupini, ki je prejela placebo ($p = 0,0408$).

Izsledki analize virološkega odziva na zdravljenje (opredeljenega kot virusno breme < 50 HIV-1 RNK kopij/ml) pri podskupinah v 48. tednu na podlagi začetnega virusnega bremena in začetnega števila celic CD4 (združeni podatki iz obeh preskušanj DUET) so podani v preglednici 5.

Preglednica 5: Združeni podatki iz preskušanj DUET-1 in DUET-2

Podskupine	Odstotek preiskovancev s HIV-1 RNK < 50 kopij/ml v 48. tednu	
	etravirin + BR N = 599	Placebo + BR N = 604
Začetna vrednost HIV-1 RNK < 30.000 kopij/ml	75,8%	55,7%
≥ 30.000 in < 100.000 kopij/ml	61,2%	38,5%
≥ 100.000 kopij/ml	49,1%	28,1%
Začetna vrednost števila celic CD4 (x 10 ⁶ /l)		
< 50	45,1%	21,5%
≥ 50 in < 200	65,4%	47,6%
≥ 200 in < 350	73,9%	52,0%
≥ 350	72,4%	50,8%

Opomba: Pripisane vrednosti po algoritmu TLOVR (TLOVR = čas do izginotja virološkega odziva)

Začetni genotip ali fenotip in analize virološkega izida

V študijah DUET-1 in DUET-2 je bila navzočnost 3 ali več mutacij izmed V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A ali G190S (RAM etravirina) na začetku študije povezana z zmanjšanim virološkim odzivom na etravirin (glejte preglednico 6). Te posamezne mutacije so se pojavile v navzočnosti drugih NNRTI RAM. V179F ni bila nikoli navzoča brez Y181C.

Sklepi glede pomembnosti posameznih mutacij ali mutacijskih vzorcev se spreminjajo, ko so na voljo dodatni podatki, zato je priporočljivo, da pri analizi izvida preiskave za ugotavljanje odpornosti virusa na zdravilo vedno pogledate trenutno veljavni sistem interpretacije.

Preglednica 6: Odstotek preiskovancev z < 50 HIV-1 RNK kopij/ml v 48. tednu po začetnem številu RAMov etravirina v populaciji, iz katere niso izključevali virološko neuspešnih preiskovancev, iz združenih preskušanj DUET-1 in DUET-2

Začetno število RAM za etravirin	Kraki študije za etravirin N = 549	
	Ponovno uporabljeni oz. neuporabljeni ENF	<i>de novo</i> ENF
Vsi razponi	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)
Vsi razponi	Kraki študije za placebo N = 569	
	37,1% (147/396)	64,1% (93/145)

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

Opomba: Vsi bolniki iz preskušanj DUET so prejeli osnovno shemo: darunavir/ritonavir, NRTI po izbiri raziskovalca in enfuvirtid po izbiri.

Na začetku preskušanj DUET-1 in DUET-2 je bila K103N mutacija NNRTI z največjo prevalenco. Prisotnost samo K103N ni bila opredeljena kot mutacija, povezana z odpornostjo na etravirin. Prisotnost samo te mutacije v kraku študije z etravirinom tudi ni vplivala na odziv. Za oceno vpliva K103N skupaj z drugimi mutacijami NNRTI so potrebni dodatni podatki.

Podatki iz študij DUET kažejo, da je bila začetna vrednost FC v EC₅₀ za etravirin napovedni dejavnik za virološki odziv, saj so opazili postopno upadanje odziva nad vrednostmi FC 3 in FC 13. Podskupine FC temeljijo na izbranih populacijah bolnikov v preskušanjih DUET-1 in DUET-2 in ni mišljeno, da bi predstavljale dokončne mejne vrednosti klinične občutljivosti za etravirin.

Raziskovalna primerjava posameznih parov bolnikov, zdravljenih z zaviralcem proteaze (PI) pri bolnikih, ki še niso prejeli PI (preskušanje TMC125-C227)

Preskušanje TMC125-C227 je bilo raziskovalno, randomizirano odprto, z drugimi zdravili nadzorovano preskušanje, v katerem so raziskovali učinkovitost in varnost etravirina v terapevtski shemi, ki še ni odobrena za sedanjo indikacijo. V študiji TMC125-C227 so etravirin (N = 59) uporabljali skupaj z dvema NRTI, ki ju je izbral raziskovalec (t.j. brez PI, okrepljenega z ritonavirjem) in to zdravljenje primerjali s kombinacijo PI z dvema NRTI, ki ju je izbral raziskovalec (N = 57). V populacijo bolnikov, zajeto v tem preskušanju, so vključili tiste bolnike, ki še niso prejeli PI, so se pa že zdravili z NNRTI in so imeli znake odpornosti na NNRTI.

V 12. tednu je bil virološki odziv večji v kontrolni skupini, ki je prejela PI ($-2,2 \log_{10}$ kopij/ml glede na začetno vrednost; n = 53) v primerjavi s skupino, ki je prejela etravirin ($-1,4 \log_{10}$ kopij/ml glede na začetno vrednost; n = 40). Dobljena razlika med obema skupinama je bila statistično značilna.

Na podlagi izsledkov teh preskušanj lahko ugotovimo, da etravirin ni priporočljiv za uporabo v kombinaciji z N(t)RTI samo pri tistih bolnikih, pri katerih je bilo protivirusno zdravljenje s shemo z NNRTI in N(t)RTI virološko neuspešno.

Pediatrična populacija

Že zdravljeni pediatrični bolniki (6 let do manj kot 18 let)

PIANO je preskušanje II. faze z eno skupino bolnikov v katerem so ocenjevali farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost etravirina pri 101 s HIV-1 okuženem pediatričnem bolniku, ki se je že zdravil s protiretrovirusnimi zdravili, starem 6 let do manj kot 18 let in s telesno maso najmanj 16 kg. V študijo so bili vključeni bolniki, ki so prejeli stabilen, vendar virološko neuspešen režim zdravljenja in s potrjenim HIV-1 RNK plazemskim virusnim bremenom ≥ 500 kopij/ml. Ob začetku študije je bilo potrebno dokazati občutljivost na etravirin.

Ob začetku je bila mediana vrednost HIV-1 RNK $3,9 \log_{10}$ kopij/ml, mediano število CD4 celic je bilo 385×10^6 celic/l.

Preglednica 7: Virološki odgovor (ITT - TLOVR), sprememba virusnega bremena $\log_{10}$ (NC = F) in sprememba deleža in števila CD4 celic po 24. tednu glede na začetek (NC = F) (združeni podatki preskušanj TMC125-C213 in DUET)

Preskušanje Starost ob vključitvi v preskušanje Skupina	TMC125-C213 6 do < 12 let ETR N = 41	TMC125-C213 12 do < 18 let ETR N = 60	TMC125-C213 6 do < 18 let ETR N = 101	združeni podatki preskušanj DUET ≥ 18 let ETR N = 599
Virološki parametri				
Virusno breme < 50 kopij/ml po 24. tednu, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Virusno breme < 400 kopij/ml po 24. tednu, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
$\geq 1 \log_{10}$ zmanjšanje v 24. tednu (glede na začetek), n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Sprememba $\log_{10}$ virusnega bremena (št. kopij/ml) po 24. tednu (glede na začetek), povprečje (SE) in mediana (razpon)	-1,62 (0,21) -1,68 (-4,3; 0,9)	-1,44 (0,17) -1,68 (-4,0; 0,7)	-1,51 (0,13) -1,68 (-4,3; 0,9)	-2,37 (0,05) -2,78 (-4,6; 1,4)

Imunološki parametri				
Sprememba števila CD4 celic (x 10 ⁶ celic/l) glede na začetek, povprečje (SE) in mediana (razpon)	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)
Sprememba odstotka št. CD4 celic (glede na začetek), mediana (razpon)	4% (-9; 20)	3% (-4; 14)	4% (-9; 20)	3% (-7; 23)

N = št. preskušancev z razpoložljivimi podatki ; n = št. dogodkov.

V 48. tednu je imelo 53,5% vseh pediatričnih bolnikov doseženo potrjeno nezaznavno virusno breme < 50 HIV-1 RNK kopij/ml po algoritmu TLOVR. Delež pediatričnih bolnikov z < 400 HIV-1 RNK kopij/ml je bil 63,4%. Povprečna sprememba koncentracije plazemske HIV-1 RNK od začetka do 48. tedna je bila -1,53 log₁₀ kopij/ml, povprečno število CD4 celic se je zvečalo za 156 x 10⁶ celic/l.

Že zdravljeni pediatrični bolniki (stari od 1 leta do manj kot 6 let)

Študija TMC125-C234/IMPAACT P1090 je preskušanje faze I/II, v katerem so ocenjevali farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost zdravila INTELENCE pri 20 pediatričnih bolnikih z okužbo z virusom HIV-1, ki so bili predhodno že zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so bili stari od 2 leti do manj kot 6 let (kohorta I) ter pri 6 pediatričnih bolnikih z okužbo z virusom HIV-1, ki so bili predhodno že zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so bili stari od 1 leta do manj kot 2 leti (kohorta II). V kohorto III (za starost ≥ 2 meseca do < 1 leto) niso vključili nobenega bolnika. V študijo so bili vključeni bolniki, ki so že najmanj 8 tednov prejeli protiretrovirusni režim zdravljenja, ki je bil virološko neuspešen, ali so zdravljenje prekinili za najmanj 4 tedne, v anamnezi pa so imeli virološki neuspeh v času protiretrovirusnega zdravljenja ter potrjeno HIV-1 RNK plazemsko virusno breme več kot 1.000 kopij/ml, ob presejanju pa niso imeli znakov fenotipske odpornosti na etravirin.

V preglednici 8 so prikazani rezultati viroloških odzivov v študiji TMC125-C234/IMPAACT P1090.

Preglednica 8: Virološki odzivi (ITT- FDA Snapshot*) v 48. tednu v študiji TMC125-C234/IMPAACT P1090

	kohorta I ≥ 2 leti do < 6 let (N = 20)	kohorta II ≥ 1 leto do < 2 leti (N = 6)
Izhodišče		
HIV-1 RNK v plazmi	4,4 log ₁₀ kopij/ml	4,4 log ₁₀ kopij/ml
mediana vrednost števila celic CD4+	817,5 × 10 ⁶ celic/l (27,6%)	1.491,5 × 10 ⁶ celic/l (26,9%)
mediana vrednosti CD4+ v odstotkih		
48. teden		
virološki odziv (virusno breme v plazmi < 400 HIV-1 RNK kopij/ml)	16/20 (80,0%)	1/6 (16,7%)
mediana spremembe bremena HIV-1 RNK v plazmi od izhodišča do 48. tedna	-2,31 log ₁₀ kopij/ml	-0,665 log ₁₀ kopij/ml
mediana spremembe števila celic CD4+ od izhodišča	298,5 × 10 ⁶ celic/l (5,15%)	0 × 10 ⁶ celic/l (-2,2%)

N = število preiskovancev v posamezni študijski skupini

* pristop z enkratnim posnetkom stanja, ki ga je opravila Ameriška agencija za hrano in zdravila v populaciji z namenom zdravljenja (*Intent-to-treat-FDA Snapshot approach*).

Rezultati analize po podskupinah kažejo, da je bil pri preiskovancih, ki so bili stari od 2 leti do manj kot 6 let, virološki odziv [< 400 HIV RNK kopij/ml] dosežen pri 100% [6/6] preiskovancev, ki so pogoltnili celo tableto z etravirinom, pri 100% [4/4] preiskovancev, ki so zaužili etravirin, dispergiran v tekočini, v kombinaciji z zaužitjem cele tablete z etravirinom, in pri 60% [6/10] preiskovancev, ki so

prejemali samo etravirin, dispergiran v tekočini. Izmed 4 preiskovancev, pri katerih ni prišlo do virološkega odziva, etravirin pa so prejemali dispergiran v tekočini, so imeli 3 preiskovanci virološki neuspeh in težave z rednim jemanjem zdravila po navodilu, en preiskovanec pa je iz varnostnih razlogov prekinil jemanje zdravila pred 48. tednom.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z zdravilom INTELENCE za eno ali več podskupin pediatrične populacije okužene z virusom humane imunske pomanjkljivosti pod pogoji, ki so za odobreno indikacijo zdravila navedeni v izvedbenem načrtu za pediatrično populacijo (PIP) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Nosečnost in obdobje po porodu

Ocena etravirina (200 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili v študiji pri 15 nosečnicah med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti in v obdobju po porodu je pokazala, da je bila celokupna izpostavljenost etravirinu na splošno večja med nosečnostjo kot po porodu, razlika v izpostavljenosti pri nevezanem etravirinu pa je bila manjša (glejte poglavje 5.2). Novih, klinično pomembnih ugotovitev o varnosti pri materah ali novorojencih, vključenih v študijo, ni bilo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti etravirina so ovrednotili pri zdravih odraslih preiskovancih in pri že zdravljenih odraslih in pediatričnih bolnikih, okuženih s HIV-1. Stopnja izpostavljenosti etravirinu je bila pri bolnikih, okuženih s HIV-1 manjša (35-50%), kot pri zdravih preiskovancih.

Preglednica 9: Populacijske farmakokinetične ocene etravirina 200 mg dvakrat na dan pri s HIV-1 okuženih odraslih (združeni podatki iz preskušanj III. faze po 48. tednu)*

parameter	etravirin 200 mg dvakrat na dan N = 575
AUC _{12h} (ngh/ml)	
geometrična sredina ± standardna deviacija	4,522 ± 4,710
mediana vrednost (razpon)	4,380 (458 - 59,084)
C _{0h} (ng/ml)	
geometrična sredina ± standardna deviacija	297 ± 391
mediana vrednost (razpon)	298 (2 - 4,852)

* Vsi s HIV-1 okuženi preskušanci vključeni v klinična preskušanja III. faze so kot del osnovne sheme zdravljenja prejeli darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan. Zato ocene farmakokinetičnih parametrov v preglednici vključujejo zmanjšanja farmakokinetičnih parametrov etravirina zaradi sočasne uporabe z darunavir/ritonavirjem. Opomba: mediana vrednost EC₅₀ (prirejena za vezavo proteinov) za s HIV-1/IIIB okužene MT4 celice *in vitro* = 4 ng/ml.

Absorpcija

Oblika etravirina za intravensko uporabo ni na voljo, zato absolutna biološka uporabnost etravirina ni znana. Po peroralni uporabi zdravila s hrano je največja plazemska koncentracija etravirina običajno dosežena v 4 urah.

Pri zdravih preiskovancih na absorpcijo etravirina ne vpliva sočasna uporaba peroralnega ranitidina ali omeprazola, torej zdravil, za katera je znano, da povečujejo želodčni pH.

Vpliv hrane na absorpcijo

Stopnja sistemske izpostavljenosti etravirinu (AUC) je bila zmanjšana za približno 50% pri jemanju etravirina na tešče v primerjavi z jemanjem po jedi, zato je treba zdravilo INTELENCE jemati po jedi.

Porazdelitev

In vitro je etravirin je približno 99,9% vezan na plazemske beljakovine, predvsem na albumin (99,6%) in na α₁-kislil glikoprotein (97,66% do 99,02%). Pri človeku še niso ovrednotili porazdelitve etravirina v druge razdelke razen plazme (npr. v cerebrospinalno tekočino ali izločke genitalnega trakta).

Biotransformacija

Poskusi *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih (*human liver microsomes* - HLM) kažejo, da se etravirin presnavlja predvsem oksidativno s sistemom jetrnega citokroma CYP450 (CYP3A) in v manjši meri s skupino izoenzimov CYP2C, čemur sledi glukuronidacija.

Izločanje

Po dajanju odmerka radioaktivno označenega etravirina-C¹⁴ so v blatu našli 93,7% prejetega odmerka etravirina-C¹⁴, v seču pa 1,2%. Nespremenjen etravirin je zajemal od 81,2% do 86,4% danega odmerka v blatu. Nespremenjen etravirin v blatu je verjetno posledica neabsorbiranega zdravila. V seču niso našli nespremenjenega etravirina. Končna razpolovna doba izločanja etravirina je znašala približno 30 do 40 ur.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija (1 leto do manj kot 18 let)

Farmakokinetika etravirina je pri 122 s HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih (starih od 1 leta do manj kot 18 let), ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, pokazala da je bila izpostavljenost etravirinu pri odmerkih, odvisnih od telesne mase, primerljiva kot pri odraslih, ki so prejeli etravirin 200 mg dvakrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Populacijske farmakokinetične ocene AUC_{12h} in C_{0h} so povzete v spodnji preglednici.

Preglednica 10: Farmakokinetični parametri etravirina pri zdravljenju s HIV 1 okuženih pediatričnih bolnikov, starih od 1 leta do manj kot 18 let, ki so se predhodno že zdravili (študija TMC125-C234/IMPAACT P1090 [analiza po 48 tednih, intenzivna farmakokinetika] in študija PIANO [analiza po 48 tednih, populacijska farmakokinetika])

Starostni razpon (leta)	≥ 1 leto do < 2 leti (kohorta II)	≥ 2 leti do < 6 let (kohorta I)	6 let do < 18 let
parameter	etravirin N = 6	etravirin N = 15	etravirin N = 101
AUC _{12h} (ngh/ml)			
geometrična sredina ± standardna deviacija	3,328 ± 3,138	3,824 ± 3,613	3,729 ± 4,305
mediana vrednost (območje)	3,390 (1,148 - 9,989)	3,709 (1,221 - 12,999)	4,560 (62 - 28,865)
C _{0h} (ng/ml)			
geometrična sredina ± standardna deviacija	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
mediana vrednost (razpon)	147 (0 ^a - 503)	180 (54 - 908)	287 (2 - 2,276)

^a Pri enem preiskovancu v kohorti II je bila na obisku z intenzivnimi meritvami farmakokinetike koncentracija etravirina pred prejemom odmerka pod mejo zaznavnosti.

Starejši

Analiza populacijske farmakokinetike etravirina pri bolnikih, okuženih s HIV, je pokazala, da farmakokinetika etravirina ni bila bistveno drugačna pri proučenem razponu starosti - od 18 do 77 let, pri čemer je bilo 6 preiskovancev starih 65 let ali več (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Spol

Med moškimi in ženskami niso opazili bistvenih razlik v farmakokinetiki zdravila. V študije je bilo vključeno manjše število žensk.

Rasa

Analiza populacijske farmakokinetike etravirina pri bolnikih, okuženih s HIV, ni pokazala nikakršnih očitnih razlik glede stopnje izpostavljenosti etravirinu med belci, preiskovanci španskega izvora ali temnopoltimi, pri drugih rasah pa njegove farmakokinetike niso zadostno ovrednotili.

Okvara jeter

Etravirin se presnavlja in izloča predvsem prek jeter. V študiji, v kateri so primerjali 8 bolnikov z blago okvaro jeter (razred A po klasifikaciji Child-Pugh) z 8 ustreznimi kontrolnimi preiskovanci ter 8 bolnikov z zmerno okvaro jeter (razred B po klasifikaciji Child-Pugh) z 8 ustreznimi kontrolnimi preiskovanci, so ugotovili, da farmakokinetika porazdelitve večkratnih odmerkov etravirina pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni bila spremenjena. Vendar pa koncentracij nevezane učinkovine niso ocenjevali. Pričakovati je povečano izpostavljenost nevezani učinkovini. Za prilagajanje odmerkov ni priporočil, vendar je pri bolnikih z zmerno okvaro jeter potrebna previdnost. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po klasifikaciji Child-Pugh) zdravila INTELENCE niso proučevali, zato uporaba zdravila pri njih ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C

Analiza populacijske farmakokinetike iz preskušanj DUET-1 in DUET-2 je pokazala zmanjšan očistek (kar lahko vodi v povečano izpostavljenost in spremembo varnostnega profila) etravirina pri bolnikih, okuženih s HIV-1, ki so bili sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali z virusom hepatitisa C. Glede na to, da so na voljo le omejeni podatki o bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali C, je pri uporabi zdravila INTELENCE pri teh bolnikih potrebna posebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Okvara ledvic

Farmakokinetike etravirina niso proučevali pri bolnikih z ledvično insuficienco. Izsledki študije masne bilance s pomočjo radioaktivnega etravirina- C^{14} so pokazali, da se $< 1,2\%$ danega odmerka etravirina izloči s sečem. V seču nespremenjenega zdravila niso odkrili, zato je pričakovati, da bo vpliv okvare ledvic na izločanje etravirina minimalen. Ker je etravirin v velikem odstotku vezan na plazemske beljakovine, je malo verjetno, da se bo pri hemodializi ali peritonealni dializi bistveno odstranjeval iz telesa (glejte poglavje 4.2).

Nosečnost in obdobje po porodu

V študiji TMC114HIV3015 so pri 15 nosečnicah med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti in v obdobju po porodu ocenjevali uporabo 200 mg etravirina dvakrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Po prejemu 200 mg etravirina dvakrat na dan kot dela protiretrovirusnega zdravljenja je bila celokupna izpostavljenost etravirinu na splošno večja med nosečnostjo kot po porodu (glejte preglednico 11). Spremembe so bile manjše pri izpostavljenosti nevezanemu etravirinu. Pri ženskah, ki so prejemale 200 mg etravirina dvakrat na dan, so med nosečnostjo opazili večje povprečne vrednosti C_{max} , AUC_{12h} in C_{min} kot v obdobju po porodu. Med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti so bile povprečne vrednosti teh parametrov primerljive.

Preglednica 11: Farmakokinetični rezultati skupnega etravirina po jemanju 200 mg etravirina dvakrat na dan kot dela protiretrovirusnega zdravljenja med 2. in 3. trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu

Farmakokinetika etravirina povprečna $\pm$ SD (mediana)	200 mg etravirina dvakrat na dan, po porodu N = 10	200 mg etravirina dvakrat na dan, drugo trimesečje N = 13	200 mg etravirina dvakrat na dan, tretje trimesečje 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)
AUC_{12h} , h*ng /ml	5004 $\pm$ 2521 (5246)	6617 $\pm$ 2766 (6836)	6846 $\pm$ 1482 (6028)

^a n = 9 za AUC_{12h}

Vsaka posameznica je bila sama sebi kontrola. Primerjava med posameznimi bolnicami je pokazala, da so bile vrednosti C_{min} , C_{max} in AUC_{12h} za 1,2-; 1,4- oziroma 1,4-krat večje med drugim trimesečjem nosečnosti in za 1,1-; 1,4- oziroma 1,2-krat večje med tretjim trimesečjem nosečnosti v primerjavi z obdobjem po porodu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti etravirina za živali so bile opravljene pri miših, podganah, kuncih in psih. Pri miših sta bila glavna ugotovljena tarčna organa jetra in sistem strjevanja krvi. Hemoragično kardiomiopatijo so opazili samo pri mišjih samcih in so jo šteli za sekundarno, saj nastane kot posledica hude koagulopatije zaradi motnje v poti vitamina K. Pri podganah so bili bistveni ugotovljeni tarčni organi jetra, žleza ščitnica in sistem strjevanja krvi. Stopnja izpostavljenosti zdravilu pri miših je bila enaka kot pri človeku, medtem ko je bila pri podganah manjša od klinične stopnje izpostavljenosti pri uporabi priporočenega odmerka. Pri psih so med jemanjem priporočenega odmerka (200 mg dvakrat na dan) opazili spremembe v jetrih in žolčniku pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile približno 8-krat večje od stopnje izpostavljenosti pri človeku.

V študiji, opravljeni pri podganah, ni bilo nobenih učinkov zdravila na parjenje ali plodnost pri stopnjah izpostavljenosti, ki so ustrezale človekovim stopnjam izpostavljenosti pri uporabi klinično priporočenih odmerkov. Etravirin ni bil teratogen za podgane in kunce pri enakih stopnjah izpostavljenosti, kot so jih ugotovili pri človeku ob uporabi priporočenega kliničnega odmerka. Etravirin tudi ni vplival na razvoj potomcev med dojenjem ali po odstavitvi mladičev pri enakih stopnjah izpostavljenosti samic, kot so jih ugotovili pri dajanju priporočenega kliničnega odmerka.

V preskušanjih na podganah in samcih miši etravirin ni bil kancerogen. Pri samicah miši so opazili zvečanje pojavnosti hepatocelularnih adenomov in karcinomov. Opažene hepatocelularne spremembe so najverjetneje značilne za glodalce, povezane z indukcijo jetrnih encimov in omejenega pomena za ljudi. Pri najvišjih preskušanih odmerkih je bila sistemska izpostavljenost etravirinu (na osnovi AUC) 0,6-kratna (miši) in 0,2-0,7-kratna (podgane), glede na izpostavljenosti opažene pri ljudeh pri priporočenem terapevtskem odmerku (200 mg dvakrat na dan).

Študije z etravirinom *in vitro* ter *in vivo* niso pokazale nikakršnih znakov ali dokazov za mutagenost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

INTELENCE 25 mg tablete

hipromeloza
mikrokristalna celuloza
koloidni brezvodni silicijev dioksid
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
laktoza monohidrat

INTELENCE 100 mg tablete

hipromeloza
mikrokristalna celuloza
koloidni brezvodni silicijev dioksid
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
laktoza monohidrat

INTELENCE 200 mg tablete

hipromeloza
silicirana mikrokristalna celuloza
mikrokristalna celuloza
koloidni brezvodni silicijev dioksid
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

INTELENCE 25 mg tablete

2 leti
8 tednov po prvem odpiranju plastenke.

INTELENCE 100 mg tablete

2 leti

INTELENCE 200 mg tablete

2 leti
6 tednov po prvem odpiranju plastenke.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni platenki in platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago. Blazinic s sušilnim sredstvom ne smete odstraniti.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

INTELENCE 25 mg tablete

Platenka iz polietilena velike gostote (HDPE) vsebuje 120 tablet, 2 blazinici s sušilnim sredstvom in je opremljena s polipropilensko (PP) zaporko, varno za otroke.
Vsaka škatla vsebuje eno platenko.

INTELENCE 100 mg tablete

Platenka iz polietilena velike gostote (HDPE) vsebuje 120 tablet, 3 blazinice s sušilnim sredstvom in je opremljena s polipropilensko (PP) zaporko, varno za otroke.
Vsaka škatla vsebuje eno platenko.

INTELENCE 200 mg tablete

Platenka iz polietilena velike gostote (HDPE) vsebuje 60 tablet, 3 blazinice s sušilnim sredstvom in je opremljena s polipropilensko (PP) zaporko, varno za otroke.
Vsaka škatla vsebuje eno platenko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Bolniki, ki ne morejo pogoltniti cele tablete (celih tablet), jo (jih) lahko dispergirajo v kozarcu vode.

Bolnika poučite naj:

- da tableto (tablete) v 5 ml (1 čajno žličko) vode ali toliko vode, da je tableta (so tablete) prekrita (prekrite) z vodo,
- dobro premeša tako, da voda izgleda kot mleko,
- po želji doda vodo, pomarančni sok ali mleko (tablet ne sme dati neposredno v pomarančni sok ali mleko),
- takoj popije,
- kozarec večkrat spere z vodo, pomarančnim sokom ali mlekom in vsakič popije tudi vso tekočino, s katero je spral kozarec, da bo prejel celotni odmerek.

Tableto (tablete) zdravila INTELENCE, dispergirano (dispergirane) v tekočini, je treba vzeti pred zaužitjem drugih tekočin s protiretrovirusnimi zdravili, ki jih je treba morda jemati sočasno.

Bolniku in njegovemu skrbniku je treba naročiti, naj se posvetujeta z zdravnikom, ki je zdravilo predpisal, če bolnik ne more zaužiti celotnega odmerka, kadar jemlje zdravilo dispergirano v tekočini (glejte poglavje 4.4).

Toplim napitkom (> 40°C) in gaziranim pijačam se je treba izogibati.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. avgust 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 23. avgust 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

INTELENCE 25 mg tablete
etravirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 25 mg etravirina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

120 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Zdravila ne uporabljajte več kot 8 tednov po prvem odpiranju plastenke.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni platenki in platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.
Ne odstranjujte vrečk s sušilnim sredstvom.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/468/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

intenance 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

INTELENCE 25 mg tablete
etravirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 25 mg etravirina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

120 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki in plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/468/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

INTELENCE 100 mg tablete
etravirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg etravirina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

120 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki in plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.
Ne odstranjujte vrečk s sušilnim sredstvom.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/468/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

intenance 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

INTELENCE 100 mg tablete
etravirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg etravirina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

120 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki in plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/468/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

INTELENCE 200 mg tablete
etravirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg etravirina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Zdravila ne uporabljajte več kot 6 tednov po prvem odpiranju plastenke.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni platenki in platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.
Ne odstranjujte vrečk s sušilnim sredstvom.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/468/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

intenance 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

INTELENCE 200 mg tablete
etravirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg etravirina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki in plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/468/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

INTELENCE 25 mg tablete etravirin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo INTELENCE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo INTELENCE
3. Kako jemati zdravilo INTELENCE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila INTELENCE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo INTELENCE in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo INTELENCE vsebuje učinkovino etravirin. Zdravilo INTELENCE uvrščamo v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki jo imenujemo nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI).

Zdravilo INTELENCE uporabljamo za zdravljenje okužbe s humanim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV). Zdravilo INTELENCE deluje tako, da zmanjšuje količino virusa HIV v telesu. Tako izboljša delovanje imunskega sistema in zmanjša tveganje za pojav bolezni, ki so povezane s to okužbo.

Zdravilo INTELENCE uporabljamo v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili za zdravljenje odraslih in otrok (starejših od 2 let), ki so okuženi z virusom HIV in so pred tem že jemali druga protiretrovirusna zdravila.

Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, katera kombinacija zdravil je najprimernejša za vas.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo INTELENCE

Ne jemljite zdravila INTELENCE

- če ste alergični na etravirin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete kombinacijo elbasvir/grazoprevir (zdravilo za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila INTELENCE se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo INTELENCE ne more ozdraviti okužbe s HIV, ampak sodi v okvir zdravljenja za zmanjševanje količine virusa v krvi.

Starostniki

Zdravilo INTELENCE so doslej uporabili šele pri majhnem številu bolnikov, starih 65 let ali več. Če sodite v to starostno skupino, se morate o uporabi zdravila INTELENCE posvetovati z zdravnikom.

Telesna masa in zvišane koncentracije lipidov in glukoze v krvi

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki imajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, lahko pride do bolezni kosti, ki se imenuje osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva, ki je posledica zmanjšanja prekrvavitve kosti). Med dejavnike tveganja za pojav te bolezni spadajo tudi trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, huda imunosupresija in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so okorelost in bolečine sklepov (še posebno kolka, kolena ali rame) in težave pri gibanju. Če opazite katerega od teh znakov, obvestite zdravnika.

Zdravnika obvestite o svojem stanju

Preberite spodnje točke in obvestite zdravnika, če karkoli od navedenega velja za vas:

- Povejte zdravniku, če se pojavi **izpuščaj**. Izpuščaj se običajno pojavi kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV z zdravilom INTELENCE. Pogosto tak izpuščaj izgine v 1 do 2 tednih kljub nadaljnji uporabi zdravila. Med zdravljenjem z zdravilom INTELENCE se redko lahko pojavi hud kožni izpuščaj z mehurji ali luščenjem kože, zlasti okrog ust in oči, ali preobčutljivostna reakcija (alergijska reakcija, vključno z izpuščajem in zvišano telesno temperaturo in tudi z otekanjem obraza, jezika ali žrela, težavami z dihanjem ali požiranjem), ki je lahko življenjsko nevarna. Če opazite navedene simptome, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Zdravnik vam bo svetoval glede vaših simptomov in se odločil ali je potrebno zdravljenje z zdravilom INTELENCE prekiniti. Če ste zdravljenje prekinili zaradi preobčutljivostne reakcije, zdravljenja z zdravilom INTELENCE ne smete ponovno začeti.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate ali ste imeli kdaj v preteklosti **težave z jetri**, vključno s hepatitisom B in/ali C. Zdravnik bo ocenil resnost vaše jetrne bolezni in se potem odločil, ali smete jemati zdravilo INTELENCE.
- Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnekoli **simptome in znake okužbe**. Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV, ki so imeli v preteklosti oportunistične (spremljajoče) okužbe, se lahko kmalu po uvedbi protiretrovirusnega zdravljenja pojavijo znaki in simptomi spremljajočih (oportunističnih) okužb. Menijo, da se ti simptomi in znaki pojavijo zaradi izboljšanja imunskega odziva, ki telesu omogoči borbo proti okužbam, ki so bile prej prikrite.
- Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let in s telesno maso manj kot 10 kg, ker potencialne koristi in tveganja niso bili potrjeni.

Druga zdravila in zdravilo INTELENCE

Pri jemanju zdravila INTELENCE lahko pride do medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

V večini primerov lahko zdravilo INTELENCE kombiniramo z zdravili proti HIV iz drugih skupin, vendar nekatere kombinacije niso priporočljive. V drugih primerih je potreben zvečan nadzor in/ali sprememba odmerka zdravila, zato morate zdravniku vedno povedati za vsa druga zdravila proti HIV, ki jih jemljete. Poleg tega je pomembno, da natančno preberete navodila za uporabo teh zdravil, ki so jim priložena. Natančno morate tudi upoštevati zdravnikova navodila o tem, katera zdravila smete

jemati sočasno z zdravilom INTELENCE.

Odsvetujemo uporabo zdravila INTELENCE skupaj z naslednjimi zdravili:

- tipranavir/ritonavir, efavirenz, nevirapin, rilpivirin, indinavir, atazanavir/kobicistat, darunavir/kobicistat (zdravila proti HIV)
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin (zdravila za preprečevanje epileptičnih napadov)
- rifampicin, ker je njegova uporaba skupaj z okrepljenimi zaviralci proteaz kontraindicirana in rifapentin (učinkovini za zdravljenje nekaterih okužb, na primer tuberkuloze)
- izdelki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (zeliščni pripravek proti depresiji)
- daklatasvir (zdravilo za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C)

Če jemljete katero od teh zdravil, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Učinki zdravila INTELENCE ali drugih zdravil so lahko spremenjeni, če bolnik jemlje zdravilo INTELENCE skupaj s katerim od spodaj naštetih zdravil. Odmerjanje nekaterih zdravil bo morda treba spremeniti, saj sočasno zdravljenje z zdravilom INTELENCE lahko vpliva na njihove terapevtske ali neželene učinke. Svojemu zdravniku morate povedati, če jemljete:

- dolutegravir, maravirok, amprenavir/ritonavir in fosamprenavir/ritonavir (zdravila proti HIV)
- amiodaron, bepridil, digoksin, dizopiramid, flekainid, lidokain, meksiletin, propafenon in kinidin (zdravila za zdravljenje določenih srčnih bolezni, npr. motenj srčnega ritma)
- varfarin (zdravilo za zaviranje strjevanja krvi) - zdravnik bo moral opraviti ustrezne krvne preiskave
- flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (zdravila za zdravljenje glivičnih okužb)
- klaritromicin, rifabutin (antibiotika)
- artemeter/lumefantrin (zdravilo proti malariji)
- diazepam (zdravilo za zdravljenje težav s spanjem in/ali tesnobe)
- deksametazon (kortikosteroid, ki ga uporabljamo pri različnih stanjih, na primer pri vnetnih in alergijskih reakcijah)
- atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, rosuvastatin, simvastatin (zdravila za zniževanje vrednosti holesterola)
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus (imunosupresivi - zdravila, ki zavirajo delovanje imunskega sistema)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (zdravila za zdravljenje motenj erekcije in/ali pljučne arterijske hipertenzije)
- klopidoogrel (zdravilo za preprečevanje nastanka krvnih strdkov)

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, morate to nemudoma povedati svojemu zdravniku. Noseče ženske ne smejo jemati zdravila INTELENCE, razen če jim ga izrecno predpiše zdravnik.

Zaradi možnosti pojava neželenih učinkov pri dojenčkih je priporočljivo, da ženske ne dojijo, če jemljejo zdravilo INTELENCE.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka. Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite avtomobila in ne upravljajte z orodji ali stroji, če ste po jemanju zdravil zaspani ali omotični.

Zdravilo INTELENCE vsebuje laktozo

Tablete zdravila INTELENCE vsebujejo laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (laktozo), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo INTELENCE vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo INTELENCE

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Uporaba pri odraslih

Za odrasle so lahko bolj primerne druge oblike tega zdravila.

Priporočeni odmerek zdravila INTELENCE je 200 mg dvakrat na dan.

Zjutraj vzemite dve 100 miligramski tableti zdravila INTELENCE po jedi.

Zvečer vzemite dve 100 miligramski tableti zdravila INTELENCE po jedi.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starejših od 2 let s telesno maso najmanj 10 kg)

Zdravnik bo določil ustrezen odmerek glede na telesno maso otroka.

Zdravnik vam bo povedal koliko zdravila mora vzeti otrok.

Navodila za jemanje zdravila INTELENCE za vse bolnike

Pomembno je, da zdravilo INTELENCE jemljete po jedi. Če bi ga zaužili na prazen želodec, bi se absorbirala samo polovica zaužite količine zdravila. Upoštevajte zdravnikova navodila glede vrste obroka, ki ga je treba zaužiti skupaj z zdravilom INTELENCE.

Tableto (tablete) zdravila INTELENCE morate pogoltniti celo (cele) s kozarcem vode in je (jih) ne smete žvečiti. Tableto lahko razdelite na dva enaka odmerka.

Če tablet zdravila INTELENCE ne morete pogoltniti celih, jih lahko:

- date v 5 ml (1 čajna žlička) ali toliko vode, ta so tablete pokrite,
- 1 minuto dobro mešate, da bo tekočina po videzu podobna mleku,
- po želji dodate do največ 30 ml (2 žlici) vode, pomarančni sok ali mleko (tablet ne smete že takoj dati v pomarančni sok ali mleko),
- takoj popijte,
- kozarec večkrat sperite z vodo, pomarančnim sokom ali mlekom in vsakič popijte tudi vso vodo s katero ste sprali kozarec, da boste zagotovo prejeli celotni odmerek zdravila.

Če tableto (tablete) zdravila INTELENCE zmešate s tekočino, morate to spiti pred zaužitjem drugih tekočin z zdravili proti virusu HIV, ki jih morate jemati sočasno.

Če ne morete pogoltniti celotnega odmerka, kadar zdravilo zmešate s tekočino, obvestite zdravnika.

Če mora vaš otrok vzeti tableto (tablete) zdravila INTELENCE zmešane s tekočino, je zelo pomembno da otrok vzame celoten odmerek in s tem pravo količino zdravila. Če otrok ne dobi celotnega odmerka, je tveganje, da bo virus razvil odpornost, večje. Če vaš otrok ne more pogoltniti celotnega odmerka, kadar zdravilo zmešate s tekočino, obvestite zdravnika. Zdravnik se bo morda odločil zdraviti vašega otroka z drugim zdravilom.

Zdravila INTELENCE ne smete jemati s toplimi napitki (40 °C ali več) ali gaziranimi pijačami.

Odpiranje za otroke varne zaporkе



Plastenka ima za otroke varno zaporko, ki jo lahko odprete na naslednji način:

- Plastično navojno zaporko potisnite navzdol in jo pri tem obračajte v nasprotni smeri urinega kazalca.
- Odvito zaporko snemite.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila INTELENCE, kot bi smeli

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Najpogostejši neželeni učinki zdravila INTELENCE so izpuščaj, driska, slabost in glavobol (glejte poglavje '4. Možni neželeni učinki').

Če ste pozabili vzeti zdravilo INTELENCE

Če ste to opazili **v roku 6 ur od časa, ko običajno jemljete zdravilo INTELENCE**, morate tablete vzeti takoj, ko je mogoče. Tablete vedno zaužijte po jedi. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času. Če pa se na zdravilo spomnite šele **po 6 urah**, preskočite pozabljeni odmerek in vzemite naslednje odmerke kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če bruha v manj kot 4 urah po zaužitju zdravila INTELENCE, vzemite dodaten odmerek po jedi. Če bruha po več kot 4 urah od takrat, ko ste vzeli zdravilo INTELENCE, vam ni treba vzeti dodatnega odmerka, dokler ni čas za naslednji redni odmerek.

Če ste negotovi, kaj morate storiti v primeru izpuščenega odmerka ali bruhanja, se posvetujte z zdravnikom.

Ne prenehajte z jemanjem zdravila INTELENCE, ne da bi se najprej posvetovali s svojim zdravnikom

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se boste lahko začeli počutiti bolje, vendar kljub temu ne smete prenehati z jemanjem zdravila INTELENCE in drugih zdravil proti temu virusu, ker bi lahko s tem povečali tveganje za razvoj odpornosti virusa na zdravilo. Zato se morate najprej posvetovati s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Stopnja pogostnosti neželenih učinkov, povezanih z zdravilom INTELENCE je navedena spodaj.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- kožni izpuščaj, ki je običajno blag do zmeren. V redkih primerih so poročali o zelo hudem izpuščaju, ki je lahko življenjsko nevaren. Zato je pomembno da se ob pojavu izpuščaja takoj obrnete na svojega zdravnika. Zdravnik vam bo svetoval kako ravnati ob pojavu opisanih znakov in se odločil ali je treba zdravljenje z zdravilom INTELENCE prekiniti.
- glavobol
- driska, navzea (občutek slabosti)

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 10 bolnikov)

- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- sladkorna bolezen, zmanjšan apetit
- tesnoba, zaspanost, nespečnost, motnje spanja
- mravljinčice ali bolečine v dlaneh in stopalih, občutek odrevenelosti, izguba občutljivosti kože, izguba spomina, utrujenost
- zamegljen vid
- odpoved ledvic, zvišan krvni tlak, srčni infarkt, zadihanost ob naporu
- bruhanje, zgaga, trebušne bolečine, napihnjenost trebuha, vnetje želodca, napenjanje, zaprtje, vnetje v ustih, suha usta
- nočno potenje, srbenje, suha koža
- spremembe števila celic ali biokemijskih vrednosti v krvi, ki jih je mogoče razbrati v izvidih preiskav krvi in urina. Zdravnik vam bo pojasnil te izvide. Primer take spremembe je zmanjšano število eritrocitov.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšano število levkocitov
- simptomi okužbe (na primer povečane bezgavke ali zvišana telesna temperatura)
- nenormalne sanje, zmedenost, dezorientacija, živčnost, nočne more
- dremavost, tresenje, omedlevica, epileptični napadi, motnje pozornosti
- omotica, upočasnjenost
- angina pectoris, motnje srčnega ritma
- težave z dihanjem
- siljenje na bruhanje, vnetje trebušne slinavke, bruhanje krvi
- jetrne bolezni, npr. hepatitis, povečana jetra
- prekomerno potenje, otekanje obraza in/ali žrela
- zvečanje prsi pri moških

Redki neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- možganska kap
- hud kožni izpuščaj z mehurji ali luščenjem kože, zlasti okrog ust ali oči; pri otrocih in mladostnikih prihaja do tega pogosteje kot pri odraslih

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- hude preobčutljivostne reakcije, za katere je značilen izpuščaj z zvišano telesno temperaturo in vnetjem organov, kot je hepatitis.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila INTELENCE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in plastenki poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne uporabljajte več kot 8 tednov po prvem odprtju plastenke.

Zdravilo INTELENCE tablete shranjujte v originalni plastenki, plastenka pa mora biti tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastenka vsebuje tudi 2 majhni blazinici (sušilno sredstvo za sušenje tablet), ki morata ostati v plastenki ves čas in ju ne smete zaužiti.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo INTELENCE

- Učinkovina je etravirin. Ena tableta zdravila INTELENCE vsebuje 25 mg etravirina.
- Druge sestavine zdravila so hipromeloza, mikrokristalna celuloza, koloidni brezvodni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat in laktoza (v obliki monohidrata).

Izgled zdravila INTELENCE in vsebina pakiranja

Bela do belkasta ovalna tableta, z razdelilno zarezo in oznako "TMC" na eni strani. Tableto lahko

razdelite na dva enaka odmerka.

Plastenka s 120 tabletami in 2 blazinicama s sušilnim sredstvom za tablete.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

INTELENCE 100 mg tablete etravirin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo INTELENCE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo INTELENCE
3. Kako jemati zdravilo INTELENCE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila INTELENCE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo INTELENCE in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo INTELENCE vsebuje učinkovino etravirin. Zdravilo INTELENCE uvrščamo v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki jo imenujemo nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI).

Zdravilo INTELENCE uporabljamo za zdravljenje okužbe s humanim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV). Zdravilo INTELENCE deluje tako, da zmanjšuje količino virusa HIV v telesu. Tako izboljša delovanje imunskega sistema in zmanjša tveganje za pojav bolezni, ki so povezane s to okužbo.

Zdravilo INTELENCE uporabljamo v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili za zdravljenje odraslih in otrok (starejših od 2 let), ki so okuženi z virusom HIV in so pred tem že jemali druga protiretrovirusna zdravila.

Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, katera kombinacija zdravil je najprimernejša za vas.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo INTELENCE

Ne jemljite zdravila INTELENCE

- če ste alergični na etravirin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete kombinacijo elbasvir/grazoprevir (zdravilo za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila INTELENCE se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo INTELENCE ne more ozdraviti okužbe s HIV, ampak sodi v okvir zdravljenja za zmanjševanje količine virusa v krvi.

Starostniki

Zdravilo INTELENCE so doslej uporabili šele pri majhnem številu bolnikov, starih 65 let ali več. Če sodite v to starostno skupino, se morate o uporabi zdravila INTELENCE posvetovati s svojim

zdravnikom.

Telesna masa in zvišane koncentracije lipidov in glukoze v krvi

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki imajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, lahko pride do bolezni kosti, ki se imenuje osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva, ki je posledica zmanjšanja prekrvavitve kosti). Med dejavnike tveganja za pojav te bolezni spadajo tudi trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, huda imunosupresija in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so okorelost in bolečine sklepov (še posebno kolka, kolena ali rame) in težave pri gibanju. Če opazite katerega od teh znakov, obvestite zdravnika.

Zdravnika obvestite o svojem stanju

Preberite spodnje točke in obvestite svojega zdravnika, če karkoli od navedenega velja za vas:

- Povejte svojemu zdravniku, če se pojavi **izpuščaj**. Izpuščaj se običajno pojavi kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV z zdravilom INTELENCE. Pogosto tak izpuščaj izgine v 1 do 2 tednih kljub nadaljnji uporabi zdravila. Med zdravljenjem z zdravilom INTELENCE se redko lahko pojavi hud kožni izpuščaj z mehurji ali luščenjem kože, zlasti okrog ust in oči, ali preobčutljivostna reakcija (alergijska reakcija, vključno z izpuščajem in zvišano telesno temperaturo in tudi z otekanjem obraza, jezika ali žrela, težavami z dihanjem ali požiranjem), ki je lahko življenjsko nevarna. Če opazite navedene simptome, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Zdravnik vam bo svetoval glede vaših simptomov in se odločil ali je potrebno zdravljenje z zdravilom INTELENCE prekiniti. Če ste zdravljenje prekinili zaradi preobčutljivostne reakcije, zdravljenja z zdravilom INTELENCE ne smete ponovno začeti.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate ali ste imeli kdaj v preteklosti **težave z jetri**, vključno s hepatitisom B in/ali C. Zdravnik bo ocenil resnost vaše jetrne bolezni in se potem odločil, ali smete jemati zdravilo INTELENCE.
- Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnekoli **simptome in znake okužbe**. Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV, ki so imeli v preteklosti oportunistične (spremljajoče) okužbe, se lahko kmalu po uvedbi protiretrovirusnega zdravljenja pojavijo znaki in simptomi spremljajočih (oportunističnih) okužb. Menijo, da se ti simptomi in znaki pojavijo zaradi izboljšanja imunskega odziva, ki telesu omogoči borbo proti okužbam, ki so bile prej prikrite.
- Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let in s telesno maso manjšo od 10 kg, ker potencialne koristi in tveganja niso bili potrjeni.

Druga zdravila in zdravilo INTELENCE

Pri jemanju zdravila INTELENCE lahko pride do medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

V večini primerov lahko zdravilo INTELENCE kombiniramo z zdravili proti HIV iz drugih skupin, vendar nekatere kombinacije niso priporočljive. V drugih primerih je potreben zvečan nadzor in/ali sprememba odmerka zdravila, zato morate zdravniku vedno povedati za vsa druga zdravila proti HIV, ki jih jemljete. Poleg tega je pomembno, da natančno preberete navodila za uporabo teh zdravil, ki so

jim priložena. Natančno morate tudi upoštevati zdravnikova navodila o tem, katera zdravila smete jemati sočasno z zdravilom INTELENCE.

Odsvetujemo uporabo zdravila INTELENCE skupaj z naslednjimi zdravili:

- tipranavir/ritonavir, efavirenz, nevirapin, rilpivirin, indinavir, atazanavir/kobicistat, darunavir/kobicistat (zdravila proti HIV)
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin (zdravila za preprečevanje epileptičnih napadov)
- rifampicin, ker je njegova uporaba skupaj z okrepljenimi zaviralci proteaz kontraindicirana in rifapentin (učinkovini za zdravljenje nekaterih okužb, na primer tuberkuloze)
- izdelki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (zeliščni pripravek proti depresiji)
- daklatasvir (zdravilo za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C)

Če jemljete katero od teh zdravil, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Učinki zdravila INTELENCE ali drugih zdravil so lahko spremenjeni, če bolnik jemlje zdravilo INTELENCE skupaj s katerim od spodaj naštetih zdravil. Odmerjanje nekaterih zdravil bo morda treba spremeniti, saj sočasno zdravljenje z zdravilom INTELENCE lahko vpliva na njihove terapevtske ali neželene učinke. Svojemu zdravniku morate povedati, če jemljete:

- dolutegravir, maravirok, amprenavir/ritonavir in fosamprenavir/ritonavir (zdravila proti HIV)
- amiodaron, bepridil, digoksin, dizopiramid, flekainid, lidokain, meksiletin, propafenon in kinidin (zdravila za zdravljenje določenih srčnih bolezni, npr. motenj srčnega ritma)
- varfarin (zdravilo za zaviranje strjevanja krvi) - zdravnik bo moral opraviti ustrezne krvne preiskave
- flukonazol, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (zdravila za zdravljenje glivičnih okužb)
- klaritromicin, rifabutin (antibiotika)
- artemeter/lumefantrin (zdravilo proti malariji)
- diazepam (zdravilo za zdravljenje težav s spanjem in/ali tesnobe)
- deksametazon (kortikosteroid, ki ga uporabljamo pri različnih stanjih, na primer pri vnetnih in alergijskih reakcijah)
- atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, rosuvastatin, simvastatin (zdravila za zniževanje vrednosti holesterola)
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus (imunosupresivi - zdravila, ki zavirajo delovanje imunskega sistema)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (zdravila za zdravljenje motenj erekcije in/ali pljučne arterijske hipertenzije)
- klopidoogrel (zdravilo za preprečevanje nastanka krvnih strdkov)

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, morate to nemudoma povedati svojemu zdravniku. Noseče ženske ne smejo jemati zdravila INTELENCE, razen če jim ga izrecno predpiše zdravnik.

Zaradi možnosti pojava neželenih učinkov pri dojenčkih je priporočljivo, da ženske ne dojijo, če jemljejo zdravilo INTELENCE.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka. Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite avtomobila in ne upravljajte z orodji ali stroji, če ste po jemanju zdravil zaspani ali omotični.

Zdravilo INTELENCE vsebuje laktozo

Tablete zdravila INTELENCE vsebujejo laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje (laktozo), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo INTELENCE vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo INTELENCE

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Uporaba pri odraslih

Priporočeni odmerek zdravila INTELENCE sta dve tableti dvakrat na dan.

Zjutraj vzemite dve 100 miligramski tableti zdravila INTELENCE po jedi.

Zvečer vzemite dve 100 miligramski tableti zdravila INTELENCE po jedi.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starejših od 2 let s telesno maso najmanj 10 kg)

Zdravnik bo določil ustrezen odmerek glede na telesno maso otroka.

Zdravnik vam bo povedal koliko zdravila mora vzeti otrok.

Navodila za jemanje zdravila INTELENCE za vse bolnike

Pomembno je, da zdravilo INTELENCE jemljete po jedi. Če bi ga zaužili na prazen želodec, bi se absorbirala samo polovica zaužite količine zdravila. Upoštevajte zdravnikova navodila glede vrste obroka, ki ga je treba zaužiti skupaj z zdravilom INTELENCE.

Tableto (tablete) zdravila INTELENCE morate pogoltniti celo (cele) s kozarcem vode in je (jih) ne smete žvečiti.

Če tablet zdravila INTELENCE ne morete pogoltniti celih, jih lahko:

- date v 5 ml (1 čajna žlička) ali toliko vode, ta so tablete pokrite,
- 1 minuto dobro mešate, da bo tekočina po videzu podobna mleku,
- po želji dodate do največ 30 ml (2 žlici) vode, pomarančni sok ali mleko (tablet ne smete že takoj dati v pomarančni sok ali mleko),
- takoj popijte,
- kozarec večkrat sperite z vodo, pomarančnim sokom ali mlekom in vsakič popijte tudi vso vodo s katero ste sprali kozarec, da boste zagotovo prejeli celotni odmerek zdravila.

Če eno ali več tablet zdravila INTELENCE zmešate s tekočino, morate to spiti pred zaužitjem drugih tekočin z zdravili proti virusu HIV, ki jih morate jemati sočasno.

Če ne morete zaužiti celotnega odmerka, kadar zdravilo zmešate s tekočino, pokličite svojega zdravnika.

Če mora vaš otrok vzeti tableto (tablete) zdravila INTELENCE zmešane s tekočino, je zelo pomembno da otrok vzame celoten odmerek in s tem pravo količino zdravila. Če otrok ne dobi celotnega odmerka je tveganje, da bo virus razvil odpornost, večje. Če vaš otrok ne more pogoltniti celotnega odmerka, kadar zdravilo zmešate s tekočino, pokličite zdravnika. Zdravnik se bo morda odločil zdraviti vašega otroka z drugim zdravilom.

Zdravila INTELENCE ne smete jemati s toplimi napitki (40 °C ali več) ali gaziranimi pijačami.

Odpiranje za otroke varne zaporkе



Plastenka ima za otroke varno zaporko, ki jo lahko odprete na naslednji način:

- Plastično navojno zaporko potisnite navzdol in jo pri tem obračajte v nasprotni smeri urinega kazalca.
- Odvito zaporko snemite.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila INTELENCE, kot bi smeli

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Najpogostejši neželeni učinki zdravila INTELENCE so izpuščaj, driska, slabost in glavobol (glejte poglavje '4. Možni neželeni učinki').

Če ste pozabili vzeti zdravilo INTELENCE

Če ste to opazili **v roku 6 ur od časa, ko običajno jemljete zdravilo INTELENCE**, morate tablete vzeti takoj, ko je mogoče. Tablete vedno zaužijte po jedi. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času. Če pa se na zdravilo spomnite šele **po 6 urah**, preskočite pozabljeni odmerek in vzemite naslednje odmerke kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če bruhate v manj kot 4 urah po zaužitju zdravila INTELENCE, vzemite dodaten odmerek po jedi. Če bruhate po več kot 4 urah od takrat, ko ste vzeli zdravilo INTELENCE, vam ni treba vzeti dodatnega odmerka, dokler ni čas za naslednji redni odmerek.

Če ste negotovi, kaj morate storiti v primeru izpuščenega odmerka ali bruhanja, se posvetujte z zdravnikom.

Ne prenehajte z jemanjem zdravila INTELENCE, ne da bi se najprej posvetovali s svojim zdravnikom

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se boste lahko začeli počutiti bolje, vendar kljub temu ne smete prenehati z jemanjem zdravila INTELENCE in drugih zdravil proti temu virusu, ker bi lahko s tem povečali tveganje za razvoj odpornosti virusa na zdravilo. Zato se morate najprej posvetovati s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Stopnja pogostnosti neželenih učinkov, povezanih z zdravilom INTELENCE je navedena spodaj.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- kožni izpuščaj, ki je običajno blag do zmeren. V redkih primerih so poročali o zelo hudem izpuščaju, ki je lahko življenjsko nevaren. Zato je pomembno da se ob pojavu izpuščaja takoj obrnete na svojega zdravnika. Zdravnik vam bo svetoval kako ravnati ob pojavu opisanih znakov in se odločil ali je treba zdravljenje z zdravilom INTELENCE prekiniti.
- glavobol
- driska, navzea (občutek slabosti)

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 10 bolnikov)

- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- sladkorna bolezen, zmanjšan apetit
- tesnoba, zaspanost, nespečnost, motnje spanja
- mravljinca ali bolečine v dlaneh in stopalih, občutek odrevenelosti, izguba občutljivosti kože, izguba spomina, utrujenost
- zamegljen vid
- odpoved ledvic, zvišan krvni tlak, srčni infarkt, zadihanost ob naporu
- bruhanje, zgaga, trebušne bolečine, napihnjenost trebuha, vnetje želodca, napenjanje, zaprtje, vnetje v ustih, suha usta
- nočno potenje, srbenje, suha koža
- spremembe števila celic ali biokemijskih vrednosti v krvi, ki jih je mogoče razbrati v izvidih preiskav krvi in urina. Zdravnik vam bo pojasnil te izvide. Primer take spremembe je zmanjšano število eritrocitov.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšano število levkocitov
- simptomi okužbe (na primer povečane bezgavke ali zvišana telesna temperatura)
- nenormalne sanje, zmedenost, dezorientacija, živčnost, nočne more
- dremavost, tresenje, omedlevica, epileptični napadi, motnje pozornosti
- omotica, upočasnjenost
- angina pectoris, motnje srčnega ritma
- težave z dihanjem
- siljenje na bruhanje, vnetje trebušne slinavke, bruhanje krvi
- jetrne bolezni, npr. hepatitis, povečana jetra
- prekomerno potenje, otekanje obraza in/ali žrela
- zvečanje prsi pri moških.

Redki neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- možganska kap
- hud kožni izpuščaj z mehurji ali luščenjem kože, zlasti okrog ust ali oči; pri otrocih in mladostnikih prihaja do tega pogosteje kot pri odraslih

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- hude preobčutljivostne reakcije, za katere je značilen izpuščaj z zvišano telesno temperaturo in vnetjem organov, kot je hepatitis

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila INTELENCE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo INTELENCE tablete shranjujte v originalni platenki, platenka pa mora biti tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenka vsebuje tudi 3 majhne blazinice (sušilno sredstvo za sušenje tablet), ki morajo ostati v platenki ves čas in jih ne smete zaužiti.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo INTELENCE

- Učinkovina je etravirin. Ena tableta zdravila INTELENCE vsebuje 100 mg etravirina.
- Druge sestavine zdravila so hipromeloza, mikrokristalna celuloza, koloidni brezvodni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat in laktoza (v obliki monohidrata).

Izgled zdravila INTELENCE in vsebina pakiranja

Bela do belkasta ovalna tableta z oznako "T125" na eni strani in "100" na drugi.

Platenka s 120 tabletami in 3 blazinicami s sušilnim sredstvom za tablete.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

INTELENCE 200 mg tablete etravirin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo INTELENCE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo INTELENCE
3. Kako jemati zdravilo INTELENCE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila INTELENCE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo INTELENCE in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo INTELENCE vsebuje učinkovino etravirin. Zdravilo INTELENCE uvrščamo v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki jo imenujemo nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI).

Zdravilo INTELENCE uporabljamo za zdravljenje okužbe s humanim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV). Zdravilo INTELENCE deluje tako, da zmanjšuje količino virusa HIV v telesu. Tako izboljša delovanje imunskega sistema in zmanjša tveganje za pojav bolezni, ki so povezane s to okužbo.

Zdravilo INTELENCE uporabljamo v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili za zdravljenje odraslih in otrok (starejših od 2 let), ki so okuženi z virusom HIV in so pred tem že jemali druga protiretrovirusna zdravila.

Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, katera kombinacija zdravil je najprimernejša za vas.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo INTELENCE

Ne jemljite zdravila INTELENCE

- če ste alergični na etravirin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete kombinacijo elbasvir/grazoprevir (zdravilo za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C)

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila INTELENCE se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo INTELENCE ne more ozdraviti okužbe s HIV, ampak sodi v okvir zdravljenja za zmanjševanje količine virusa v krvi.

Starostniki

Zdravilo INTELENCE so doslej uporabili šele pri majhnem številu bolnikov, starih 65 let ali več. Če sodite v to starostno skupino, se morate o uporabi zdravila INTELENCE posvetovati s svojim

zdravnikom.

Telesna masa in zvišane koncentracije lipidov in glukoze v krvi

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki imajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, lahko pride do bolezni kosti, ki se imenuje osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva, ki je posledica zmanjšanja prekrvavitve kosti). Med dejavnike tveganja za pojav te bolezni spadajo tudi trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, huda imunosupresija in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so okorelost in bolečine sklepov (še posebno kolka, kolena ali rame) in težave pri gibanju. Če opazite katerega od teh znakov, obvestite zdravnika.

Zdravnika obvestite o svojem stanju

Preberite spodnje točke in obvestite svojega zdravnika, če karkoli od navedenega velja za vas:

- Povejte svojemu zdravniku, če se pojavi **izpuščaj**. Izpuščaj se običajno pojavi kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV z zdravilom INTELENCE. Pogosto tak izpuščaj izgine v 1 do 2 tednih kljub nadaljnji uporabi zdravila. Med zdravljenjem z zdravilom INTELENCE se redko lahko pojavi hud kožni izpuščaj z mehurji ali luščenjem kože, zlasti okrog ust in oči, ali preobčutljivostna reakcija (alergijska reakcija, vključno z izpuščajem in zvišano telesno temperaturo in tudi z otekanjem obraza, jezika ali žrela, težavami z dihanjem ali požiranjem), ki je lahko življenjsko nevarna. Če opazite navedene simptome, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Zdravnik vam bo svetoval glede vaših simptomov in se odločil ali je potrebno zdravljenje z zdravilom INTELENCE prekiniti. Če ste zdravljenje prekinili zaradi preobčutljivostne reakcije, zdravljenja z zdravilom INTELENCE ne smete ponovno začeti.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate ali ste imeli kdaj v preteklosti **težave z jetri**, vključno s hepatitisom B in/ali C. Zdravnik bo ocenil resnost vaše jetrne bolezni in se potem odločil, ali smete jemati zdravilo INTELENCE.
- Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnekoli **simptome in znake okužbe**. Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV, ki so imeli v preteklosti oportunistične (spremljajoče) okužbe, se lahko kmalu po uvedbi protiretrovirusnega zdravljenja pojavijo znaki in simptomi spremljajočih (oportunističnih) okužb. Menijo, da se ti simptomi in znaki pojavijo zaradi izboljšanja imunskega odziva, ki telesu omogoči borbo proti okužbam, ki so bile prej prikrite.
- Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let in s telesno maso manj kot 10 kg, ker potencialne koristi in tveganja še niso bili potrjeni.

Druga zdravila in zdravilo INTELENCE

Pri jemanju zdravila INTELENCE lahko pride do medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

V večini primerov lahko zdravilo INTELENCE kombiniramo z zdravili proti HIV iz drugih skupin, vendar nekatere kombinacije niso priporočljive. V drugih primerih je potreben zvečan nadzor in/ali sprememba odmerka zdravila, zato morate zdravniku vedno povedati za vsa druga zdravila proti HIV, ki jih jemljete. Poleg tega je pomembno, da natančno preberete navodila za uporabo teh zdravil, ki so

jim priložena. Natančno morate tudi upoštevati zdravnikova navodila o tem, katera zdravila smete jemati sočasno z zdravilom INTELENCE.

Odsvetujemo uporabo zdravila INTELENCE skupaj z naslednjimi zdravili:

- tipranavir/ritonavir, efavirenz, nevirapin, rilpivirin, indinavir, atazanavir/kobicistat, darunavir/kobicistat (zdravila proti HIV)
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin (zdravila za preprečevanje epileptičnih napadov)
- rifampicin, ker je njegova uporaba skupaj z okrepljenimi zaviralci proteaz kontraindicirana in rifapentin (učinkovini za zdravljenje nekaterih okužb, na primer tuberkuloze)
- izdelki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (zeliščni pripravek proti depresiji)
- daklatasvir (zdravilo za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C)

Če jemljete katero od teh zdravil, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Učinki zdravila INTELENCE ali drugih zdravil so lahko spremenjeni, če bolnik jemlje zdravilo INTELENCE skupaj s katerim od spodaj naštetih zdravil. Odmerjanje nekaterih zdravil bo morda treba spremeniti, saj sočasno zdravljenje z zdravilom INTELENCE lahko vpliva na njihove terapevtske ali neželene učinke. Svojemu zdravniku morate povedati, če jemljete:

- dolutegravir, maravirok, amprenavir/ritonavir in fosamprenavir/ritonavir (zdravila proti HIV)
- amiodaron, bepridil, digoksin, dizopiramid, flekainid, lidokain, meksiletin, propafenon in kinidin (zdravila za zdravljenje določenih srčnih bolezni, npr. motenj srčnega ritma)
- varfarin (zdravilo za zaviranje strjevanja krvi) - zdravnik bo moral opraviti ustrezne krvne preiskave
- flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (zdravila za zdravljenje glivičnih okužb)
- klaritromicin, rifabutin (antibiotika)
- artemeter/lumefantrin (zdravilo proti malariji)
- diazepam (zdravilo za zdravljenje težav s spanjem in/ali tesnobe)
- deksametazon (kortikosteroid, ki ga uporabljamo pri različnih stanjih, na primer pri vnetnih in alergijskih reakcijah)
- atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, rosuvastatin, simvastatin (zdravila za zniževanje vrednosti holesterola)
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus (imunosupresivi - zdravila, ki zavirajo delovanje imunskega sistema)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (zdravila za zdravljenje motenj erekcije in/ali pljučne arterijske hipertenzije)
- klopidoogrel (zdravilo za preprečevanje nastanka krvnih strdkov)

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, morate to nemudoma povedati svojemu zdravniku. Noseče ženske ne smejo jemati zdravila INTELENCE, razen če jim ga izrecno predpiše zdravnik.

Zaradi možnosti pojava neželenih učinkov pri dojenčkih je priporočljivo, da ženske ne dojijo, če jemljejo zdravilo INTELENCE.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka. Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite avtomobila in ne upravljajte z orodji, ali stroji če ste po jemanju zdravil zaspani ali omotični.

Zdravilo INTELENCE vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo INTELENCE

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Uporaba pri odraslih

Priporočeni odmerek zdravila INTELENCE je ena tableta dvakrat na dan.

Zjutraj vzemite eno 200 miligramsko tableto zdravila INTELENCE po jedi.

Zvečer vzemite eno 200 miligramsko tableto zdravila INTELENCE po jedi.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starejših od 2 let s telesno maso najmanj 10 kg)

Zdravnik bo določil ustrezen odmerek glede na telesno maso otroka.

Zdravnik vam bo povedal koliko zdravila mora vzeti otrok.

Navodila za jemanje zdravila INTELENCE za vse bolnike

Pomembno je, da zdravilo INTELENCE jemljete po jedi. Če bi ga zaužili na prazen želodec, bi se absorbirala samo polovica zaužite količine zdravila. Upoštevajte zdravnikova navodila glede vrste obroka, ki ga je treba zaužiti skupaj z zdravilom INTELENCE.

Tableto (tablete) zdravila INTELENCE morate pogoltniti celo (cele) s kozarcem vode in je (jih) ne smete žvečiti.

Če tablet zdravila INTELENCE ne morete pogoltniti celih, jih lahko:

- date v 5 ml (1 čajna žlička) ali toliko vode, ta so tablete pokrite,
- 1 minuto dobro mešate, da bo tekočina po videzu podobna mleku,
- po želji dodate do največ 30 ml (2 žlici) vode, pomarančni sok ali mleko (tablet ne smete že takoj dati v pomarančni sok ali mleko),
- takoj popijte,
- kozarec večkrat sperite z vodo, pomarančnim sokom ali mlekom in vsakič popijte tudi vso vodo s katero ste sprali kozarec, da boste zagotovo prejeli celotni odmerek zdravila.

Če eno ali več tablet zdravila INTELENCE zmešate s tekočino, morate to spiti pred zaužitjem drugih tekočin z zdravili proti virusu HIV, ki jih morate jemati sočasno.

Če ne morete zaužiti celotnega odmerka, kadar zdravilo zmešate s tekočino, pokličite svojega zdravnika.

Če mora vaš otrok vzeti tableto (tablete) zdravila INTELENCE zmešane s tekočino, je zelo pomembno da otrok vzame celoten odmerek in s tem pravo količino zdravila. Če otrok ne dobi celotnega odmerka je tveganje, da bo virus razvil odpornost, večje. Če vaš otrok ne more pogoltniti celotnega odmerka, kadar zdravilo zmešate s tekočino, pokličite zdravnika. Zdravnik se bo morda odločil zdraviti vašega otroka z drugim zdravilom.

Zdravila INTELENCE ne smete jemati s toplimi napitki (40 °C ali več) ali gaziranimi pijačami.

Odpiranje za otroke varne zaporke



Plastenka ima za otroke varno zaporko, ki jo lahko odprete na naslednji način:

- Plastično navojno zaporko potisnite navzdol in jo pri tem obračajte v nasprotni smeri urinega kazalca.
- Odvito zaporko snemite.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila INTELENCE, kot bi smeli

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Najpogostejši neželeni učinki zdravila INTELENCE so izpuščaj, driska, slabost in glavobol (glejte poglavje '4. Možni neželeni učinki').

Če ste pozabili vzeti zdravilo INTELENCE

Če ste to opazili **v roku 6 ur od časa, ko običajno jemljete zdravilo INTELENCE**, morate tableto vzeti takoj, ko je mogoče. Tableto vedno zaužijte po jedi. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času. Če pa se na zdravilo spomnite šele **po 6 urah**, preskočite pozabljeni odmerek in vzemite naslednje odmerke kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če bruhate v manj kot 4 urah po zaužitju zdravila INTELENCE, vzemite dodaten odmerek po jedi. Če bruhate po več kot 4 urah od takrat, ko ste vzeli zdravilo INTELENCE, vam ni treba vzeti dodatnega odmerka, dokler ni čas za naslednji redni odmerek.

Če ste negotovi kaj morate storiti v primeru izpuščenega odmerka ali bruhanja, se posvetujte z zdravnikom.

Ne prenehajte z jemanjem zdravila INTELENCE, ne da bi se najprej posvetovali s svojim zdravnikom

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se boste lahko začeli počutiti bolje, vendar kljub temu ne smete prenehati z jemanjem zdravila INTELENCE in drugih zdravil proti temu virusu, ker bi lahko s tem povečali tveganje za razvoj odpornosti virusa na zdravilo. Zato se morate najprej posvetovati s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Stopnja pogostnosti neželenih učinkov, povezanih z zdravilom INTELENCE je navedena spodaj.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- kožni izpuščaji, ki je običajno blag do zmeren. V redkih primerih so poročali o zelo hudem izpuščaju, ki je lahko življenjsko nevaren. Zato je pomembno da se ob pojavu izpuščaja takoj obrnete na svojega zdravnika. Zdravnik vam bo svetoval kako ravnati ob pojavu opisanih znakov in se odločil ali je treba zdravljenje z zdravilom INTELENCE prekiniti
- glavobol
- driska, navzea (občutek slabosti).

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 10 bolnikov)

- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- sladkorna bolezen, zmanjšan apetit
- tesnoba, zaspanost, nespečnost, motnje spanja
- mravljinca ali bolečine v dlaneh in stopalih, občutek odrevenelosti, izguba občutljivosti kože, izguba spomina, utrujenost
- zamegljen vid
- odpoved ledvic, zvišan krvni tlak, srčni infarkt, zadihanost ob naporu
- driska, slabost, bruhanje, zgaga, trebušne bolečine, napihnjenost trebuha, vnetje želodca, napenjanje, zaprtje, vnetje v ustih, suha usta
- nočno potenje, srbenje, suha koža
- spremembe števila celic ali biokemijskih vrednosti v krvi, ki jih je mogoče razbrati v izvidih preiskav krvi in urina. Zdravnik vam bo pojasnil te izvide. Primer take spremembe je zmanjšano število eritrocitov.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšano število levkocitov
- simptomi okužbe (na primer povečane bezgavke ali zvišana telesna temperatura)
- nenormalne sanje, zmedenost, dezorientacija, živčnost, nočne more
- dremavost, tresenje, omedlevica, epileptični napadi, motnje pozornosti

- omotica, upočasnjenost
- angina pektoris, motnje srčnega ritma
- težave z dihanjem
- siljenje na bruhanje, vnetje trebušne slinavke, bruhanje krvi
- jetrne bolezni, npr. hepatitis, povečana jetra
- prekomerno potenje, otekanje obraza in/ali žrela
- zvečanje prsi pri moških

Redki neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- možganska kap
- hud kožni izpuščaj z mehurji ali luščenjem kože, zlasti okrog ust ali oči; pri otrocih in mladostnikih prihaja do tega pogostejše kot pri odraslih

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- hude preobčutljivostne reakcije, za katere je značilen izpuščaj z zvišano telesno temperaturo in vnetjem organov, kot je hepatitis

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila INTELENCE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne uporabljajte več kot 6 tednov po prvem odpiranju platenke.

Zdravilo INTELENCE tablete shranjujte v originalni platenki, platenka pa mora biti tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenka vsebuje tudi 3 majhne blazinice (sušilno sredstvo za sušenje tablet), ki morajo ostati v platenki ves čas in jih ne smete zaužiti.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo INTELENCE

- Učinkovina je etravirin. Ena tableta zdravila INTELENCE vsebuje 200 mg etravirina.
- Druge sestavine zdravila so hipromeloza, mikrokristalna celuloza, silicirana mikrokristalna celuloza, koloidni brezvodni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat.

Izgled zdravila INTELENCE in vsebina pakiranja

Bela do belkasta, bikonveksna, podolgovata tableta z oznako "T200" na eni strani. Platenka s 60 tabletami in 3 blazinicami s sušilnim sredstvom za tablete.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>.