1. NÁZOV LIEKU

INTELENCE 25 mg tablety
INTELENCE 100 mg tablety
INTELENCE 200 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

INTELENCE 25 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 25 mg etravirínu.

Pomocná látka so známym účinkom
Jedna tableta obsahuje 40 mg laktózy (vo forme monohydrátu).
Jedna tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

INTELENCE 100 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 100 mg etravirínu.

Pomocná látka so známym účinkom
Jedna tableta obsahuje 160 mg laktózy (vo forme monohydrátu).
Jedna tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

INTELENCE 200 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 200 mg etravirínu.

Pomocná látka so známym účinkom
Jedna tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

INTELENCE 25 mg tablety

Tableta
Biela až takmer biela oválna tableta s deliacou ryhou s vyrazeným označením „TMC” na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na dve rovnaké dávky.

INTELENCE 100 mg tablety

Tableta
Biela až takmer biela oválna tableta s vyrazeným označením „T125” na jednej strane a „100“ na druhej strane.

INTELENCE 200 mg tablety

Tableta
Biela až takmer biela bikonvexná podlhovastá tableta s vyrazeným označením „T200” na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

INTELENCE, v kombinácii s posilneným inhibítorom proteázy a inými antiretrovírusovými liekmi, je indikovaný na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie typ 1 (human immunodeficiency virus type 1, HIV-1) u dospelých pacientov s predchádzajúcou antiretrovírusovou liečbou a u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov s predchádzajúcou antiretrovírusovou liečbou (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začínať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

INTELENCE sa musí podávať vždy v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi.

Dospelí
Odporúčaná dávka etravirínu u dospelých je 200 mg (jedna 200 mg tableta alebo dve 100 mg tablety), ktoré sa užívajú perorálne dvakrát denne po jedle (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia (vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov)
Odporúčaná dávka etravirínu u pediatrických pacientov (vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 10 kg) je založená na telesnej hmotnosti (pozri tabuľku nižšie).
INTELENCE tableta(y) sa majú užívať perorálne po jedle (pozri časť 5.2).

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka etravirínu pre pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov

Telesná hmotnosť	Dávka	Tablety
≥ 10 až < 20 kg	100 mg dvakrát denne	štyri 25 mg tablety dvakrát denne alebo jedna 100 mg tableta dvakrát denne
≥ 20 až < 25 kg	125 mg dvakrát denne	päť 25 mg tabliet dvakrát denne alebo jedna 100 mg tableta a jedna 25 mg tableta dvakrát denne
≥ 25 až < 30 kg	150 mg dvakrát denne	šesť 25 mg tabliet dvakrát denne alebo jedna 100 mg tableta a dve 25 mg tablety dvakrát denne
≥ 30 kg	200 mg dvakrát denne	osem 25 mg tabliet dvakrát denne alebo dve 100 mg tablety dvakrát denne alebo jedna 200 mg tableta dvakrát denne

Vynechaná dávka

Ak pacient vynechá dávku lieku INTELENCE a uvedomí si to v priebehu 6 hodín po čase, kedy zvyčajne liek užíva, má liek užiť po jedle čo najskôr, a potom pokračovať ďalšou dávkou v čase podľa pravidelného liečebného režimu. Ak si pacient uvedomí vynechanú dávku neskôr ako po 6 hodinách od času, kedy ju mal užiť, nemá vynechanú dávku nahrádzať a má jednoducho pokračovať v zvyčajnom dávkovacom režime.

Ak pacient vracia do 4 hodín po užití lieku, ďalšia dávka lieku INTELENCE sa má užiť po jedle čo najskôr. Ak pacient vracia po viac ako 4 hodinách po užití lieku, pacient nemusí užiť ďalšiu dávku až do ďalšieho pravidelne plánovaného času.

Starší pacienti
Informácie o použití lieku INTELENCE u pacientov vo veku > 65 rokov sú obmedzené (pozri časť 5.2), preto je potrebné u tejto populácie postupovať opatrne.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A alebo B podľa Childa-Pugha) sa nenavrhuje žiadna úprava dávkovania; INTELENCE treba užívať opatrne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Farmakokinetika etravirínu sa neskúmala u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). Z tohto dôvodu sa INTELENCE neodporúča podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia (vo veku menej ako 2 roky)
INTELENCE sa nemá používať u detí mladších ako 2 roky. Údaje, ktoré sú v súčasnosti dostupné pre deti vo veku od 1 do 2 rokov, sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2 a naznačujú, že v tejto vekovej skupine prínosy neprevyšujú riziká. K dispozícii nie sú žiadne údaje pre deti mladšie ako 1 rok.

Spôsob podávania
Perorálne použitie.
Pacientov treba poučiť, aby prehltli celú tabletu(y) spolu s tekutinou, napr. s vodou. Pacienti, ktorí nie sú schopní prehltnúť tabletu(y) vcelku, si ju/ich môžu rozpustiť v pohári vody (pozri časť 4.4).

Pokyny na rozpustenie lieku pred podaním, pozri v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s elbasvirom/grazoprevirom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

INTELENCE sa má v optimálnom prípade používať v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi, ktoré prejavujú aktivitu voči vírusu pacienta (pozri časť 5.1).

Znížená virologická odpoveď na etravirín sa pozorovala u pacientov s vírusovými kmeňmi vykazujúcimi 3 alebo viac spomedzi nasledujúcich mutácií: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V a G190A/S (pozri časť 5.1).

Závery týkajúce sa relevantnosti jednotlivých mutácií alebo mutačných vzorov podliehajú zmenám vďaka dopĺňaným údajom, a preto sa odporúča zakaždým vziať do úvahy súčasné interpretačné systémy s analýzou výsledkov testov na rezistenciu.

Nie sú k dispozícii žiadne iné údaje o interakciách okrem interakcií liek-liek (pozri časť 4.5), keď sa etravirín podával v kombinácii s raltegravirom alebo maravirokom.

Závažné kožné a hypersenzitívne reakcie

Pri liečbe etravirínom boli hlásené závažné nežiaduce kožné reakcie. V klinických skúšaniach boli zriedkavo nahlásené Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém (< 0,1 %). Liečbu liekom INTELENCE treba pri rozvoji závažnej kožnej reakcie prerušiť.

Klinické údaje sú obmedzené a zvýšené riziko vzniku kožných reakcií u pacientov s anamnézou kožnej reakcie v súvislosti s NNRTI nemožno vylúčiť. U takýchto pacientov je potrebné postupovať opatrne, zvlášť pri anamnéze závažných kožných liekových reakcií.

Počas užívania etravirínu boli hlásené niekedy fatálne prípady závažných syndrómov hypersenzitivity, vrátane DRESS (lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi, z angl. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) a TEN (toxická epidermálna nekrolýza) (pozri časť 4.8). Syndróm DRESS charakterizuje vyrážka, horúčka, eozinofília a poškodenie orgánov (vrátane, ale nielen, závažných vyrážok alebo vyrážok sprevádzaných horúčkou, celkovou nevoľnosťou, únavou, bolesťou svalov alebo kĺbov, pľuzgiermi, orálnymi léziami, konjunktivitídou, hepatitídou a eozinofíliou). Čas do vzniku je zvyčajne okolo 3 – 6 týždňov a vo väčšine prípadov sa pozitívny výsledok dosiahne po prerušení liečby a po začatí liečby kortikosteroidmi.

Pacientov treba poučiť, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia závažné vyrážky alebo hypersenzitívne reakcie. Pacienti, u ktorých bola diagnostikovaná hypersenzitívna reakcia počas liečby, musia okamžite liečbu liekom INTELENCE ukončiť.

Oneskorené zastavenie liečby liekom INTELENCE po vzniku závažnej vyrážky môže mať za následok život ohrozujúcu reakciu.

Pacienti, ktorí z dôvodu hypersenzitívnych reakcií ukončili liečbu, nesmú znovu začať s užívaním lieku INTELENCE.

Vyrážka

S etravirínom bola hlásená vyrážka. Vyrážka bola najčastejšie mierna až stredne závažná, vyskytovala sa v druhom týždni liečby a zriedkavo sa objavila po 4. týždni. Vyrážka zväčša samovoľne ustúpila a vo všeobecnosti odoznievala v priebehu 1 až 2 týždňov pri pokračujúcej liečbe. Keď sa predpisuje INTELENCE ženám, predpisujúci lekári si majú uvedomiť, že incidencia vyrážky bola u žien vyššia (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Pre deti, ktoré nedokážu prehltnúť celú tabletu (tablety), môže byť tableta (tablety) rozpustená v tekutine. To sa má zvážiť iba vtedy, ak je predpoklad, že dieťa užije v tekutine celú dávku tablety (tabliet) (pozri časti 4.2 a 6.6). Dôležitosť konzumácie celej dávky sa musí zdôrazniť dieťaťu a jeho opatrovateľovi, aby sa zabránilo príliš nízkej expozícii a nedostatku virologickej odpovede. V prípade akýchkoľvek pochybností o tom, či dieťa užije celú dávku tablety (tabliet) rozpustenej v tekutine, je potrebné zvážiť liečbu iným antiretrovirotikom.

Starší pacienti

Skúsenosti s použitím etravirínu u geriatrických pacientov sú obmedzené: v III. fáze klinických skúšaní dostávalo etravirín 6 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 53 pacientov vo veku 56 − 64 rokov. Druh a výskyt nežiaducich reakcií u pacientov vo veku > 55 rokov bol podobný ako u mladších pacientov (pozri časti 4.2 a 5.2).

Gravidita

Vzhľadom na zvýšenú expozíciu etravirínu počas gravidity sa má venovať pozornosť gravidným pacientkám vyžadujúcim súbežné užívanie liekov alebo majúcim komorbidity, ktoré môžu ďalej zvyšovať expozíciu etravirínu.

Pacienti s pridruženými ochoreniami

Porucha funkcie pečene
Etravirín sa primárne metabolizuje v pečeni a vylučuje sa pečeňou; vo vysokej miere sa viaže na proteíny plazmy. Možno očakávať účinky na neviazanú expozíciu (zatiaľ sa neskúmala), a preto sa odporúča opatrnosť u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Etravirín sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) a jeho podávanie sa preto u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Súčasná infekcia HBV (vírus hepatitídy B) alebo HCV (vírus hepatitídy C)
Opatrnosť je potrebná u pacientov so súbežnou infekciou hepatitídy B alebo C vzhľadom na obmedzené údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii. Nemožno vylúčiť potenciálne väčšie riziko zvýšenia hodnôt pečeňových enzýmov.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre
Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Syndróm reaktivácie imunitného systému

U pacientov infikovaných HIV a s ťažkou imunodeficienciou v čase začatia CART môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a to môže zapríčiniť závažný klinický stav, alebo zhoršenie symptómov. V typickom prípade sa takéto reakcie pozorujú v prvých týždňoch alebo mesiacoch od začatia CART. Vhodným príkladom sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jiroveci*. Akékoľvek príznaky zápalu treba zhodnotiť a v prípade nutnosti pristúpiť k liečbe.

Boli zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktivácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.8).

Osteonekróza

Aj napriek tomu, že etiológia je považovaná za multifaktoriálnu (vrátane užívania kortikosteroidov, požívania alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), prípady osteonekrózy boli hlásené najmä u pacientov s pokročilým ochorením HIV a/alebo s dlhodobou expozíciou CART. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak pocítia bolesti kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti pri pohybe.

Liekové interakcie

Neodporúča sa kombinovať etravirín s tipranavirom/ritonavirom z dôvodu výraznej farmakokinetickej interakcie (76 % pokles AUC etravirínu), čo môže významne zhoršiť virologickú odpoveď na etravirín.

Kombinácia etravirínu s daklatasvirom, atazanavirom/kobicistatom alebo darunavirom/kobicistatom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Podrobnejšie informácie o liekových interakciách sú uvedené v časti 4.5.

Intolerancia laktózy a deficiencia laktázy

INTELENCE 25 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 40 mg monohydrátu laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

INTELENCE 100 mg tablety
Jedna tableta obsahuje160 mg monohydrátu laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu etravirínu

Etravirín sa metabolizuje pomocou CYP3A4, CYP2C9 a CYP2C19, po čom nasleduje glukuronidácia metabolitov uridíndifosfoglukuronozyltransferázou (UDPGT). Lieky, ktoré indukujú CYP3A4, CYP2C9 alebo CYP2C19, môžu zvyšovať klírens etravirínu, čo spôsobuje jeho nižšiu koncentráciu v plazme.
Súbežné podávanie etravirínu s liekmi, ktoré inhibujú CYP3A4, CYP2C9 alebo CYP2C19, môže znížiť klírens etravirínu, a tým môže zvýšiť jeho koncentráciu v plazme.

Lieky, ktoré sú ovplyvnené užívaním etravirínu

Etravirín je slabý induktor CYP3A4. Súbežné podávanie etravirínu spolu s liekmi, ktoré sa primárne metabolizujú pomocou CYP3A4, môže viesť k zníženiu ich koncentrácie v plazme, čo môže oslabiť alebo skrátiť ich terapeutické účinky.
Etravirín je slabý inhibítor CYP2C9 a CYP2C19. Etravirín je tiež slabý inhibítor P-glykoproteínu. Súbežné podávanie spolu s liekmi, ktoré sa primárne metabolizujú pomocou CYP2C9 alebo CYP2C19 alebo sa transportujú pomocou P-glykoproteínu, môže viesť k zvýšeniu ich koncentrácie v plazme, čo môže zosilniť alebo predĺžiť ich terapeutické účinky, prípadne zmeniť profil ich nežiaducich účinkov.

Známe a teoretické interakcie s vybranými antiretrovírusovými a ne-antiretrovírusovými liekmi sú uvedené v tabuľke 2.Tabuľka nezahŕňa všetko.

Tabuľka interakcií
Interakcie medzi etravirínom a súbežne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 2 (zvýšenie je označené ako „↑”, zníženie ako „↓”, bezo zmeny ako „↔”, nevykonané ako „NK”, interval spoľahlivosti ako „IS”).

Tabuľka 2: Interakcie a odporúčania dávkovania s inými liekmi

Lieky podľa terapeutických oblastí	**Účinky na hladinu lieku Pomer priemerov najmenších štvorcov (90 % IS; 1,00 = bez účinku)**	**Odporúčania ohľadne súbežného podávania liekov**
ANTIINFEKTÍVA		
Antiretrovírusové lieky		
NRTI		
Didanozín 400 mg jedenkrát denne	didanozín AUC ↔ 0,99 (0,79 - 1,25) C_{min} NK C_{max} ↔ 0,91 (0,58 - 1,42) etravirín AUC ↔ 1,11 (0,99 - 1,25) C_{min} ↔ 1,05 (0,93 - 1,18) C_{max} ↔ 1,16 (1,02 - 1,32)	Nepozoroval sa žiaden významný účinok na FK parametre didanozínu a etravirínu. INTELENCE a didanozín možno podávať bez úpravy dávkovania.
Tenofovir disoproxil 245 mg jedenkrát denne	tenofovir AUC ↔ 1,15 (1,09 - 1,21) C_{min} ↑ 1,19 (1,13 - 1,26) C_{max} ↑ 1,15 (1,04 - 1,27) etravirín AUC ↓ 0,81 (0,75 - 0,88) C_{min} ↓ 0,82 (0,73 - 0,91) C_{max} ↓ 0,81 (0,75 - 0,88)	Nepozoroval sa žiaden významný účinok na FK parametre tenofoviru a etravirínu. INTELENCE a tenofovir možno podávať bez úpravy dávkovania.

Iné NRTI	Neskúmali sa, ale nepredpokladá sa žiadna interakcia vzhľadom na to, že pri iných NRTI je primárnou cestou vylučovania vylučovanie obličkami (napr. abakavir, emtricitabín, lamivudín, stavudín a zidovudín).	INTELENCE možno použiť s týmito NRTI bez úpravy dávkovania.
NNRTI		
Efavirenz Nevirapín Rilpivirín	Nepotvrdilo sa, že by kombinácia dvoch NNRTI bola prospešná. Súbežné podávanie etravirínu s efavirenzom alebo nevirapinom môže spôsobiť významný pokles koncentrácie etravirínu v plazme a stratu terapeutického účinku etravirínu. Súbežné podávanie etravirínu s rilpivirínom môže spôsobiť pokles koncentrácie rilpivirínu v plazme a stratu jeho terapeutického účinku.	Neodporúča sa podávať INTELENCE súbežne s inými NNRTI.
Inhibítory HIV proteáz (PI) − neposilnené (t. j. bez súbežného podávania nízkej dávky ritonaviru)		
Indinavir	Súbežné podávanie etravirínu s indinavirom môže spôsobiť významný pokles koncentrácie indinaviru v plazme a stratu jeho terapeutického účinku.	Neodporúča sa podávať INTELENCE súbežne s indinavirom.
HIV PI − posilnené nízkou dávkou ritonaviru		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg jedenkrát denne	<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>etravirín</u> AUC ↑ 1,30 (1,18 - 1,44) C_{min} ↑ 1,26 (1,12 - 1,42) C_{max} ↑ 1,30 (1,17 - 1,44)	INTELENCE a atazanavir/ritonavir sa môžu podávať bez úpravy dávkovania.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne	<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>etravirín</u> AUC ↓ 0,63 (0,54 - 0,73) C_{min} ↓ 0,51 (0,44 - 0,61) C_{max} ↓ 0,68 (0,57 - 0,82)	INTELENCE a darunavir/ritonavir sa môžu podávať bez úpravy dávkovania (pozri tiež časť 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dvakrát denne	<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>etravirín</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Amprenavir/ritonavir a fosamprenavir/ritonavir simôžu vyžadovať zníženie dávky, keď sa podávajú spolu s liekom INTELENCE. Na zníženie dávky možno zvážiť perorálny roztok.
Lopinavir/ritonavir (tableta) 400/100 mg dvakrát denne	<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>etravirín</u> AUC ↓ 0,65 (0,59 - 0,71) C_{min} ↓ 0,55 (0,49 - 0,62) C_{max} ↓ 0,70 (0,64 - 0,78)	INTELENCE a lopinavir/ritonavir sa môžu podávať bez úpravy dávkovania.
Sachinavir/ritonavir 1 000/100 mg dvakrát denne	<u>sachinavir</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>etravirín</u> AUC ↓ 0,67 (0,56 - 0,80) C_{min} ↓ 0,71 (0,58 - 0,87) C_{max} ↓ 0,63 (0,53 - 0,75)	INTELENCE a sachinavir/ritonavir sa môžu podávať bez úpravy dávkovania.

Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dvakrát denne	<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>etravirín</u> AUC ↓ 0,24 (0,18 - 0,33) C_{min} ↓ 0,18 (0,13 - 0,25) C_{max} ↓ 0,29 (0,22 - 0,40)	Neodporúča sa podávať INTELENCE súbežne s tipranavirom/ritonavirom (pozri časť 4.4).
HIV PI – Posilnené kobicistatom		
Atazanavir/kobicistat Darunavir/kobicistat	Neskúmali sa. Súbežné podávanie etravirínu s atazanavirom/kobicistatom alebo darunavirom/kobicistatom môže znížiť plazmatické koncentrácie PI a/alebo kobicistatu, čo môže viesť k strate terapeutického účinku a vzniku rezistencie.	Neodporúča sa súbežné podávanie lieku INTELENCE s atazanavirom/kobicistatom alebo darunavirom/kobicistatom.
CCR5 Antagonisty		
Maravirok 300 mg dvakrát denne Maravirok/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg dvakrát denne	<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>etravirín</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) * porovnávané s maravirokom 150 mg dvakrát denne	Odporúčaná dávka maraviroku v kombinácii s liekom INTELENCE a PI je 150 mg dvakrát denne s výnimkou fosamprenaviru/ritonaviru, čo sa neodporúča s maravirokom. Upraviť dávkovanie lieku INTELENCE nie je potrebné. Pozri tiež časť 4.4.
Inhibítory fúzie		
Enfuvirtid 90 mg dvakrát denne	<u>etravirín</u>* AUC ↔[a] C_{0h} ↔[a] Koncentrácia enfuvirtidu sa neskúmala a nepredpokladá sa žiaden účinok. * na základe populačných farmakokinetických analýz	Nepredpokladá sa žiadna interakcia ani pre INTELENCE, ani pre enfuvirtid pri súčasnom podávaní.

Inhibítory prenosu reťazcov integrázou		
Dolutegravir 50 mg jedenkrát denne	<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>etravirín</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Etravirín výrazne znižoval plazmatické koncentrácie dolutegraviru. Účinok etravirínu na plazmatické koncentrácie dolutegraviru bol zmiernený súbežným podávaním darunaviru/ritonaviru alebo lopinaviru/ritonaviru a očakáva sa, že bude zmiernený atazanavirom/ritonavirom. INTELENCE sa má užívať s dolutegravirom, len ak sa súbežne podáva atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir alebo lopinavir/ritonavir. Túto kombináciu možno podávať bez úpravy dávkovania.
Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg jedenkrát denne + 600/100 mg dvakrát denne	<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>etravirín</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	
Dolutegravir + Lopinavir/ritonavir 50 mg jedenkrát denne + 400/100 mg dvakrát denne	<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>etravirín</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	
Raltegravir 400 mg dvakrát denne	<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>etravirín</u> AUC ↔ 1,10 (1,03 - 1,16) C_{min} ↔ 1,17 (1,10 - 1,26) C_{max} ↔ 1,04 (0,97 - 1,12)	INTELENCE a raltegravir možno podávať bez úpravy dávkovania.
ANTIARYTMIKÁ		
Digoxín 0,5 mg jednorazová dávka	<u>digoxín</u> AUC ↑ 1,18 (0,90 - 1,56) C_{min} NK C_{max} ↑ 1,19 (0,96 - 1,49)	INTELENCE a digoxín možno podávať bez úpravy dávkovania. Odporúča sa hladinu digoxínu monitorovať, keď sa podáva v kombinácii s liekom INTELENCE.
Amiodaron Bepridil Disopyramid Flekainid Lidokaín (podávaný systémovo) Mexiletín Propafenon Chinidín	Neskúmali sa. Predpokladá sa, že INTELENCE bude znižovať koncentrácie týchto antiarytmík v plazme.	Je potrebná opatrnosť a odporúča sa podľa možnosti monitorovať terapeutickú koncentráciu antiarytmík, keď sa podávajú spolu s liekom INTELENCE.
ANTIBIOTIKÁ		
Azitromycín	Neskúmal sa. Na základe toho, že azitromycín sa vylučuje žlčou, nepredpokladajú sa nijaké liekové interakcie medzi azitromycínom a liekom INTELENCE.	INTELENCE a azitromycín možno podávať bez úpravy dávkovania.

Klaritromycín 500 mg dvakrát denne	klaritromycín AUC ↓ 0,61 (0,53 - 0,69) C_{min} ↓ 0,47 (0,38 - 0,57) C_{max} ↓ 0,66 (0,57 - 0,77) 14-OH-klaritromycín AUC ↑ 1,21 (1,05 - 1,39) C_{min} ↔ 1,05 (0,90 - 1,22) C_{max} ↑ 1,33 (1,13 - 1,56) etravirín AUC ↑ 1,42 (1,34 - 1,50) C_{min} ↑ 1,46 (1,36 - 1,58) C_{max} ↑ 1,46 (1,38 - 1,56)	Etravirín znižoval expozíciu klaritromycínu, avšak koncentrácia aktívneho metabolitu, 14-OH-klaritromycínu, sa zvýšila. Vzhľadom na to, že 14-OH-klaritromycín znižoval aktivitu proti komplexu *Mycobacterium avium* (MAC), môže sa celková aktivita voči tomuto patogénu zmeniť; preto treba pri liečbe MAC zvážiť alternatívy klaritromycínu.
ANTIKOAGULANCIÁ		
Warfarín	Neskúmal sa. Predpokladá sa, že etravirín bude zvyšovať koncentráciu warfarínu v plazme.	Odporúča sa monitorovať medzinárodný normalizovaný pomer (international normalised ratio, INR), keď sa warfarín podáva spolu s liekom INTELENCE.
ANTIKONVULZÍVA		
Karbamazepín Fenobarbital Fenytoín	Neskúmali sa. Predpokladá sa, že karbamazepín, fenobarbital a fenytoín budú znižovať koncentráciu etravirínu v plazme.	Kombinácia sa neodporúča.
ANTIMYKOTIKÁ		
Flukonazol 200 mg jedenkrát ráno	flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88 - 1,01) C_{min} ↔ 0,91 (0,84 - 0,98) C_{max} ↔ 0,92 (0,85 - 1,00) etravirín AUC ↑ 1,86 (1,73 - 2,00) C_{min} ↑ 2,09 (1,90 - 2,31) C_{max} ↑ 1,75 (1,60 - 1,91)	INTELENCE a flukonazol možno podávať bez úpravy dávkovania.
Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol	Neskúmali sa. Posakonazol, silný inhibítor CYP3A4, môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu etravirínu. Itrakonazol a ketokonazol sú silné inhibítory ako aj substráty CYP3A4. Súbežné systémové podávanie itrakonazolu alebo ketokonazolu a etravirínu môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu etravirínu. Zároveň môže plazmatická koncentrácia itrakonazolu alebo ketokonazolu klesať vplyvom etravirínu.	INTELENCE a tieto antimykotiká možno podávať bez úpravy dávkovania.
Vorikonazol 200 mg dvakrát denne	vorikonazol AUC ↑ 1,14 (0,88 - 1,47) C_{min} ↑ 1,23 (0,87 - 1,75) C_{max} ↓ 0,95 (0,75 - 1,21) etravirín AUC ↑ 1,36 (1,25 - 1,47) C_{min} ↑ 1,52 (1,41 - 1,64) C_{max} ↑ 1,26 (1,16 - 1,38)	INTELENCE a vorikonazol možno podávať bez úpravy dávkovania.

ANTIMALARIKÁ		
Artemeter/ lumefantrín 80/480 mg, 6 dávok v 0., 8., 24., 36., 48., a 60. hodine	artemeter AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C_{min} ↓ 0,82 (0,67-1,01) C_{max} ↓ 0,72 (0,55-0,94) dihydroartemisinín AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C_{min} ↓ 0,83 (0,71-0,97) C_{max} ↓ 0,84 (0,71-0,99) lumefantrín AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C_{min} ↔ 0,97 (0,83-1,15) C_{max} ↔ 1,07 (0,94-1,23) etravirín AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C_{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C_{max} ↔ 1,11 (1,06-1,17)	Keď sa podáva INTELENCE a súbežne artemeter/lumefantrín, odporúča sa starostlivo monitorovať antimalarickú odpoveď, pretože významné zníženie expozície artemeteru a jeho aktívneho metabolitu, dihydroartemisinínu, môže viesť k zníženiu antimalarického účinku. Nie je potrebná úprava dávky lieku INTELENCE.
LIEČIVÁ PROTI MYKOBAKTÉRIÁM		
Rifampicín Rifapentín	Neskúmali sa. Predpokladá sa, že rifampicín a rifapentín budú znižovať plazmatickú koncentráciu etravirínu. INTELENCE treba podávať v kombinácii s posilneným PI. Rifampicín je kontraindikovaný v kombinácii s posilnenými PI.	Kombinácia sa neodporúča.
Rifabutín 300 mg jedenkrát denne	Ak sa pridáva posilnený inhibítor proteázy: Neuskutočnili sa žiadne štúdie interakcií. Na základe historických údajov možno očakávať pokles expozície etravirínu, zatiaľ čo expozícia rifabutínu a najmä 25-O-desacetyl-rifabutínu môže byť zvýšená. Ak sa nepridáva posilnený inhibítor proteázy (mimo odporúčaných indikácií pre etravirín): rifabutín AUC ↓ 0,83 (0,75 - 0,94) C_{min} ↓ 0,76 (0,66 - 0,87) C_{max} ↓ 0,90 (0,78 - 1,03) 25-O-desacetyl-rifabutín AUC ↓ 0,83 (0,74 - 0,92) C_{min} ↓ 0,78 (0,70 - 0,87) C_{max} ↓ 0,85 (0,72 - 1,00) etravirín AUC ↓ 0,63 (0,54 - 0,74) C_{min} ↓ 0,65 (0,56 - 0,74) C_{max} ↓ 0,63 (0,53 - 0,74)	INTELENCE v kombinácii s posilneným inhibítorom proteázy a rifabutínom treba podávať opatrne vzhľadom na riziko poklesu expozície etravirínu a na riziko zvýšenia expozícií rifabutínu a 25-O-desacetyl-rifabutínu. Odporúča sa starostlivo monitorovať virologickú odpoveď a nežiaduce účinky súvisiace s rifabutínom. Pre informácie o potrebe úpravy dávky rifabutínu pozrite informácie o lieku pridaného posilneného inhibítora proteázy.
BENZODIAZEPÍNY		
Diazepam	Neskúmal sa. Predpokladá sa, že etravirín bude zvyšovať plazmatickú koncentráciu diazepamu.	Treba zvážiť alternatívy diazepamu.
KORTIKOSTEROIDY		
Dexametazón (podávaný systémovo)	Neskúmal sa. Predpokladá sa, že dexametazón bude znižovať plazmatickú koncentráciu etravirínu.	Systémovo podávaný dexametazón treba používať opatrne alebo treba zvážiť alternatívy, zvlášť pri chronickom podávaní.

KONTRACEPTÍVA NA BÁZE ESTROGÉNOV		
Etinylestradiol 0,035 mg jedenkrát denne Noretindrón 1 mg jedenkrát denne	etinylestradiol AUC ↑ 1,22 (1,13 - 1,31) C_{min} ↔ 1,09 (1,01 - 1,18) C_{max} ↑ 1,33 (1,21 - 1,46) noretindrón AUC ↔ 0,95 (0,90 - 0,99) C_{min} ↓ 0,78 (0,68 - 0,90) C_{max} ↔ 1,05 (0,98 - 1,12) etravirín AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Kontraceptíva na báze estrogénov a/alebo progesterónu v kombinácii s liekom INTELENCE sa môžu podávať bez úpravy dávkovania.
ANTIVIROTIKÁ PRIAMO ÚČINKUJÚCE PROTI VÍRUSU HEPATITÍDY C (HCV)		
Ribavirín	Neskúmal sa, no nepredpokladá sa žiadna interakcia na základe vylučovania ribavirínu obličkami.	INTELENCE v kombinácii s ribavirínom možno podávať bez úpravy dávkovania.
Daklatasvir	Neskúmal sa. Súbežné podávanie etravirínu s daklatasvirom môže znížiť koncentrácie daklatasviru.	Neodporúča sa súbežné podávanie INTELENCE a daklatasviru.
Elbasvir/grazoprevir	Neskúmal sa. Súbežné podávanie etravirínu s elbasvirom/grazoprevirom môže znížiť koncentrácie elbasviru a grazopreviru, čo vedie k zníženému terapeutického účinku elbasviru/grazopreviru.	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
RASTLINNÉ PRÍPRAVKY		
Ľubovník bodkovaný *(Hypericum perforatum)*	Neskúmal sa. Predpokladá sa, že ľubovník bodkovaný bude znižovať plazmatickú koncentráciu etravirínu.	Kombinácia sa neodporúča.
INHIBÍTORY HMG-CoA REDUKTÁZY		
Atorvastatín 40 mg jedenkrát denne	atorvastatín AUC ↓ 0,63 (0,58 - 0,68) C_{min} NK C_{max} ↑ 1,04 (0,84 - 1,30) 2-OH-atorvastatín AUC ↑ 1,27 (1,19 - 1,36) C_{min} NK C_{max} ↑ 1,76 (1,60 - 1,94) etravirín AUC ↔ 1,02 (0,97 - 1,07) C_{min} ↔ 1,10 (1,02 - 1,19) C_{max} ↔ 0,97 (0,93 - 1,02)	Kombináciu lieku INTELENCE s atorvastatínom možno podávať bez úpravy dávkovania, avšak je možné, že dávku atorvastatínu bude potrebné zmeniť v závislosti od klinickej odpovede.
Fluvastatín Lovastatín Pravastatín Rosuvastatín Simvastatín	Neskúmali sa. Neočakáva sa žiadna interakcia medzi pravastatínom a etravirínom. Lovastatín, rosuvastatín a simvastatín sú substráty CYP3A4 a súbežné podávanie s etravirínom môže viesť k poklesu plazmatickej koncentrácie inhibítora HMG Co-A reduktázy. Fluvastatín a rosuvastatín sa metabolizujú pomocou CYP2C9 a súbežné podávanie s etravirínom môže viesť k vzostupu plazmatickej koncentrácie inhibítora HMG Co-A reduktázy.	Môže byť potrebné upraviť dávkovanie týchto inhibítorov HMG Co-A reduktázy.
ANTAGONISTY H_2-RECEPTORA		
Ranitidín 150 mg dvakrát denne	Etravirín AUC ↓ 0,86 (0,76 - 0,97) C_{min} NK C_{max} ↓ 0,94 (0,75 - 1,17)	INTELENCE možno podávať spolu s antagonistami H_2-receptora bez úpravy dávkovania.

IMUNOSUPRESÍVA		
Cyklosporín Sirolimus Takrolimus	Neskúmali sa. Predpokladá sa, že etravirín bude znižovať plazmatickú koncentráciu cyklosporínu, sirolimu a takrolimu.	Súbežné podávanie so systémovými imunosupresívami je potrebné vykonať opatrne, pretože plazmatická koncentrácia cyklosporínu, sirolimu a takrolimu sa môže zmeniť vplyvom lieku INTELENCE.
NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ		
Metadón jednotlivá dávka v rozpätí od 60 mg až 130 mg jedenkrát denne	R(-) metadón AUC ↔ 1,06 (0,99 - 1,13) C_{min} ↔ 1,10 (1,02 - 1,19) C_{max} ↔ 1,02 (0,96 - 1,09) S(+) metadón AUC ↔ 0,89 (0,82 - 0,96) C_{min} ↔ 0,89 (0,81 - 0,98) C_{max} ↔ 0,89 (0,83 - 0,97) etravirín AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Na základe klinického stavu pacienta neboli potrebné zmeny dávkovania metadónu počas súbežnej liečby liekom INTELENCE alebo po nej.
INHIBÍTORY FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil 50 mg jednorazová dávka Tadalafil Vardenafil	Sildenafil AUC ↓ 0,43 (0,36 - 0,51) C_{min} NK C_{max} ↓ 0,55 (0,40 - 0,75) N-desmetyl-sildenafil AUC ↓ 0,59 (0,52 - 0,68) C_{min} NK C_{max} ↓ 0,75 (0,59 - 0,96)	Súbežné podávanie inhibítorov PDE-5 s liekom INTELENCE môže vyžadovať úpravu dávkovania inhibítora PDE-5, aby sa dosiahol požadovaný klinický účinok.
INHIBÍTORY AGREGÁCIE KRVNÝCH DOŠTIČIEK		
Klopidogrel	Údaje *in vitro* preukazujú, že etravirín má schopnosť inhibovať CYP2C19. Je preto možné, že etravirín môže inhibovať metabolizmus klopidogrelu na jeho aktívny metabolit takouto inhibíciou CYP2C19 *in vivo*. Klinická významnosť tejto interakcie sa nepreukázala.	Preventívne sa odporúča vyhnúť sa súbežnému užívaniu etravirínu a klopidogrelu.
INHIBÍTORY PROTÓNOVEJ PUMPY		
Omeprazol 40 mg jedenkrát denne	Etravirín AUC ↑ 1,41 (1,22 - 1,62) C_{min} NK C_{max} ↑ 1,17 (0,96 - 1,43)	INTELENCE možno podávať s inhibítormi protónovej pumpy bez úpravy dávkovania.
SELEKTÍVNE INHIBÍTORY SPÄTNÉHO VYCHYTÁVANIA SEROTONÍNU (SSRI)		
Paroxetín 20 mg jedenkrát denne	Paroxetín AUC ↔ 1,03 (0,90 - 1,18) C_{min} ↓ 0,87 (0,75 - 1,02) C_{max} ↔ 1,06 (0,95 - 1,20) etravirín AUC ↔ 1,01 (0,93 - 1,10) C_{min} ↔ 1,07 (0,98 - 1,17) C_{max} ↔ 1,05 (0,96 - 1,15)	INTELENCE možno podávať s paroxetínom bez úpravy dávkovania.

[a] Porovnanie na základe kontroly anamnézy.

[b] Štúdia sa uskutočnila s tenofovir-dizoproxilfumarátom v dávke 300 mg jedenkrát denne

Poznámka: V interakčným štúdiách liek-liek sa použili rôzne liekové formy a/alebo dávky etravirínu, čo viedlo k podobným expozíciám, a preto interakcie relevantné pre jednu liekovú formu sú relevantné aj pre iné.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Vo všeobecnosti platí, že na určenie bezpečnosti pre plod treba pri rozhodovaní o použití antiretrovirotík na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca, vziať do úvahy údaje o zvieratách ako aj klinické skúsenosti s gravidnými ženami.

U gravidných samíc potkanov sa zistil prestup placentou, ale nie je známe, či etravirín prechádza cez placentárnu bariéru aj u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Na základe údajov o zvieratách je riziko malformácií u ľudí nepravdepodobné. Klinické údaje nevyvolávajú obavy o bezpečnosť, sú však veľmi obmedzené.

Dojčenie

Etravirín sa vylučuje do ľudského mlieka.
Vzhľadom na možné nežiaduce účinky u dojčených detí majú byť ženy poučené, aby nedojčili, ak užívajú INTELENCE.
Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku etravirínu na fertilitu u ľudí. Pri potkanoch liečba etravirínom nemala vplyv na párenie, ani na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

INTELENCE má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neuskutočnili sa žiadne štúdie účinku lieku INTELENCE na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. U pacientov liečených etravirínom sa hlásili nežiaduce reakcie, ako napríklad somnolencia a závrat a majú sa vziať do úvahy pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími (incidencia ≥ 10 %) nežiaducimi reakciami spomedzi všetkých intenzít hlásených pre etravirín boli vyrážky, hnačka, nauzea a bolesť hlavy. V štúdiách fázy III počet prípadov prerušenia liečby z dôvodu akejkoľvek nežiaducej reakcie predstavoval 7,2 % u pacientov dostávajúcich etravirín. Najčastejšia nežiaduca reakcia, ktorá viedla k prerušeniu liečby, bola vyrážka.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií
Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov dostávajúcich etravirín, sú zhrnuté v tabuľke 3. Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie pozorované s etravirínom v klinických skúšaniach a postmarketingovom používaní

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	časté	trombocytopénia, anémia, pokles počtu neutrofilov
	menej časté	pokles počtu bielych krviniek
Poruchy imunitného	časté	precitlivenosť na liek

systému	menej časté	syndróm reaktivácie imunitného systému
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	diabetes mellitus, hyperglykémia, hypercholesterolémia, zvýšená hladina lipoproteínu s nízkou hustotou (LDL), hypertriglyceridémia, hyperlipidémia, dyslipidémia, anorexia
Psychické poruchy	časté	úzkosť, nespavosť, poruchy spánku
	menej časté	stav zmätenosti, dezorientácia, nočné mory, nervozita, neprirodzené sny
Poruchy nervového systému	veľmi časté	bolesti hlavy
	časté	periférna neuropatia, parestézia, hypoestézia, amnézia, ospalosť
	menej časté	kŕče, synkopa, tremor, hypersomnia, porucha pozornosti
Poruchy oka	časté	rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	menej časté	vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté	infarkt myokardu
	menej časté	fibrilácia predsení, angina pectoris
Poruchy ciev	časté	hypertenzia
	zriedkavé	hemoragická cievna mozgová príhoda[a]
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	námahové dyspnoe
	menej časté	bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	hnačka, nauzea
	časté	gastroezofageálny reflux, vracanie, bolesti brucha, abdominálna distenzia, flatulencia, gastritída, zápcha, sucho v ústach, stomatitída, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina amylázy v krvi
	menej časté	pankreatitída, hemateméza, napínanie na vracanie
Poruchy pečene a žlčových ciest	časté	zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST)
	menej časté	hepatitída, steatóza pečene, cytolytická hepatitída, hepatomegália
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	vyrážky
	časté	nočné potenie, suchosť kože, prurigo
	menej časté	angioneurotický edém[a], opuch tváre, hyperhidróza
	zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm[a], multiformný erytém[a]
	veľmi zriedkavé	toxická epidermálna nekrolýza[a], DRESS[b]
Poruchy obličiek a močových ciest	časté	zlyhanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menej časté	gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	únava
	menej časté	spomalenosť

[a] Tieto nežiaduce reakcie boli pozorované v iných klinických štúdiách ako DUET-1 a DUET-2.

[b] Tieto nežiaduce reakcie boli identifikované počas postmarketingových skúseností s etravirínom.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Vyrážka

Vyrážka bola najčastejšie mierna až stredne závažná, zvyčajne makulárna až makulopapulárna alebo erytematózna, vyskytla sa väčšinou v druhom týždni liečby a po 4. týždni bola zriedkavá. Vyrážka zväčša samovoľne ustúpila a vo všeobecnosti odoznievala v priebehu 1 až 2 týždňov pri pokračujúcej liečbe (pozri časť 4.4). V skúšaniach DUET bola v skupine s etravirínom incidencia vyrážky vyššia

u žien v porovnaní s mužmi (vyrážka ≥ 2. stupňa bola hlásená u 9/60 [15,0 %] žien v porovnaní s 51/539 [9,5 %] mužov; prerušenie kvôli vyrážke bolo hlásené u 3/60 [5,0 %] žien v porovnaní s 10/539 [1,9 %] mužov) (pozri časť 4.4). Nebol rozdiel medzi pohlaviami v závažnosti vyrážok ani v počte prípadov prerušenia liečby z dôvodu vyrážok. Klinické údaje sú obmedzené a zvýšené riziko vzniku kožných reakcií u pacientov s anamnézou kožnej reakcie v súvislosti s NNRTI nemožno vylúčiť (pozri časť 4.4).

Metabolické parametre
Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Syndróm reaktivácie imunitného systému
U pacientov s infekciou HIV s ťažkou imunodeficienciou v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej liečby (combination antiretroviral therapy, CART) môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osteonekróza
Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so zvyčajne potvrdenými rizikovými faktormi, pokročilým ochorením HIV alebo dlhodobou expozíciou voči kombinovanej antiretrovírusovej liečbe. Frekvencia výskytu osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia (vo veku od 1 roka do menej ako 18 rokov)

Hodnotenie bezpečnosti u detí a dospievajúcich je založené na dvoch jednoramenných štúdiách. PIANO (TMC125-C213) je štúdia fázy II, v ktorej 101 pediatrických pacientov vo veku od 6 do menej ako 18 rokov infikovaných vírusom HIV-1 s predchádzajúcou liečbou antiretrovirotikami dostávalo INTELENCE v kombinácii s inými antiretrovirotikami. TMC125-C234/IMPAACT P1090 je štúdia fázy I/II, v ktorej 26 pediatrických pacientov vo veku od 1 roka do menej ako 6 rokov infikovaných vírusom HIV-1 s predchádzajúcou liečbou antiretrovirotikami dostávalo INTELENCE v kombinácii s inými antiretrovirotikami (pozri časť 5.1).

Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u pediatrických pacientov boli v PIANO a TMC125-C234/IMPAACT P1090 porovnateľné s tými pozorovanými u dospelých. V PIANO bola vyrážka častejšie hlásená u dievčat ako u chlapcov (vyrážka ≥ 2. stupňa bola hlásená u 13/64 [20,3 %] dievčat verzus 2/37 [5,4 %] chlapcov; prerušenie liečby kvôli vyrážke bolo hlásené u 4/64 [6,3 %] dievčat verzus 0/37 [0 %] chlapcov) (pozri časť 4.4). Vyrážka bola najčastejšie mierna až stredne závažná, makulárneho/papulárneho typu a vyskytovala sa v druhom týždni liečby. Vyrážka zväčša samovoľne ustúpila a vo všeobecnosti odoznievala v priebehu 1 týždňa pri pokračujúcej liečbe.

V postmarketingovej retrospektívnej kohortovej štúdii zameranej na doloženie dlhodobého bezpečnostného profilu etravirínu u detí a dospievajúcich infikovaných HIV-1, ktorí dostávali etravirín s inými antiretrovirotikami na liečbu infekcie HIV-1 (N = 182), bol Stevensov-Johnsonov syndróm hlásený s vyššou incidenciou (1 %) ako v klinických štúdiách u dospelých (< 0,1 %).

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C
V zlúčenej analýze klinických skúšaní DUET-1 a DUET-2 sa zaznamenala tendencia vyššieho výskytu hepatálnych nežiaducich účinkov u jedincov súčasne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo C liečených etravirínom v porovnaní s infikovanými jedincami v skupine s placebom. INTELENCE treba podávať týmto pacientom opatrne (pozri aj časti 4.4 a 5.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili

akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne údaje o symptomatickom predávkovaní etravirínom, ale je možné, že najčastejšie nežiaduce reakcie na etravirín, t.j. vyrážka, diarea, nauzea a bolesť hlavy, by boli najčastejšie zaznamenané príznaky. Neexistuje špecifické antidotum pri predávkovaní etravirínom. Liečba predávkovania pozostáva zo všeobecných podporných opatrení, vrátane sledovania vitálnych prejavov a pozorovania klinického stavu pacienta. Vzhľadom na to, že etravirín sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že by pomocou dialýzy bolo možné odstrániť významné množstvo liečiva z krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, ATC kód: J05AG04.

Mechanizmus účinku

Etravirín je NNRTI vírusu ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1). Priamo sa viaže na reverznú transkriptázu (RT) a blokuje aktivitu DNA polymerázy závislej od RNA a DNA tým, že spôsobuje disrupciu katalytického miesta enzýmu.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Etravirín vykazuje aktivitu proti divokému typu HIV-1 v líniách T-buniek a primárnych bunkách so strednými hodnotami EC_{50} v rozmedzí 0,9 až 5,5 nM. Etravirín potvrdzuje svoju aktivitu voči skupine M vírusu HIV-1 (podtypy A, B, C, D, E, F a G) a voči skupine O vírusu HIV-1 na primárnych izolátoch s hodnotami EC_{50} v rozmedzí od 0,3 do 1,7 nM a od 11,5 do 21,7 nM v danom poradí. Aj keď etravirín vykazuje *in vitro* aktivitu proti divokému typu vírusu HIV-2 so strednými hodnotami EC_{50} v rozmedzí 5,7 až 7,2 µM, liečba infekcie HIV-2 etravirínom sa neodporúča v prípade nedostatku klinických údajov. Etravirín si zachováva aktivitu voči vírusovým kmeňom HIV-1 rezistentným na nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy a/alebo inhibítory proteáz. Okrem toho vykazuje etravirín násobnú zmenu (fold change, FC) v $EC_{50} \leq 3$ proti 60 % zo 6 171 klinických izolátov rezistentných na NNRTI.

Rezistencia

Účinnosť etravirínu vo vzťahu k rezistencii NNRTI na začiatku liečby sa analyzovala hlavne s etravirínom podávaným v kombinácii s darunovirom/ritonavirom (DUET-1 a DUET-2). Posilnené inhibítory proteáz, ako darunavir/ritonavir, preukazujú vyššiu bariéru voči rezistencii v porovnaní s inými triedami antiretrovírusových liekov. Hraničná hodnota pre zníženú účinnosť s etravirínom (> 2 mutácie súvisiace s etravirínom na začiatku liečby, pozri časť venovanú klinickým výsledkom) sa vyskytne, keď sa etravirín podáva v kombinácii s posilneným proteázovým inhibítorom. Táto hraničná hodnota sa môže znížiť pri antiretrovírusovej liečbe nezahŕňajúcej kombináciu s posilneným inhibítorom proteáz.

V klinických skúšaniach DUET-1 a DUET-2 v III. fáze sa vyvinuli mutácie najčastejšie u pacientov, ktorí virologicky zlyhali pri liečebnom režime obsahujúcom etravirín: V108I, V179F, V179I, Y181C a Y181I − zvyčajne sa objavili na pozadí iných mnohonásobných mutácií spojených s rezistenciou na

NNRTI (resistance-associated mutations, RAMs). Vo všetkých ostatných skúšaniach vykonaných s etravirínom u pacientov s infekciou HIV-1 sa najčastejšie vyskytli tieto mutácie: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C a H221Y.

Skrížená rezistencia

Neodporúča sa liečiť efavirenzom a/alebo nevirapinom tých pacientov, ktorí virologicky zlyhali pri liečebnom režime s etravirínom.

Klinické účinnosť a bezpečnosť

Dospelí pacienti s predchádzajúcou liečbou
Pivotné štúdie
Dôkaz účinnosti etravirínu vychádza z údajov dvoch klinických skúšaní DUET-1 a DUET-2 v III. fáze zhromaždených v priebehu 48 týždňov. Tieto skúšania boli identické svojím usporiadaním a podobná účinnosť etravirínu sa pozorovala v každej z nich. Nižšie uvedené výsledky sú zlúčené údaje z týchto dvoch štúdií.

Charakteristika klinického skúšania
- Usporiadanie: randomizovaná (1:1), dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná.
- Liečba: Etravirín vs. placebo, ako doplnok k základnému režimu (background regimen, BR) vrátane darunaviru/ritonaviru (DRV/rtv), N(t)RTI podľa výberu skúšajúceho a voliteľný enfuvirtid (ENF).
- Hlavné kritériá pre zaradenie do štúdie:
  - HIV-1 plazmatická vírusová záťaž > 5 000 HIV-1 RNA kópií/ml pri skríningu
  - 1 alebo viac mutácií spojených s rezistenciou na NNRTI (RAMs) pri skríningu alebo z predchádzajúcej analýzy genotypu (t. j. „archived resistance“)
  - 3 alebo viac primárnych mutácií PI pri skríningu
  - na stabilnom antiretrovírusovom režime najmenej 8 týždňov.
- Stratifikácia: Randomizácia bola stratifikovaná plánovaným použitím ENF v BR, predchádzajúcim použitím darunaviru a skríningovou vírusovou záťažou.
- Virologická odpoveď bola definovaná ako dosiahnutie potvrdenej nedetegovateľnej vírusovej záťaže (< 50 HIV-1 RNA kópií/ml).

Súhrn výsledkov účinnosti

Tabuľka 4: Zlúčené údaje z klinických skúšaní DUET-1 a DUET-2 po 48 týždňoch

	Etravirín + BR N = 599	**Placebo + BR N = 604**	**Rozdiel medzi liečbami (95 % CI)**
Východiskové charakteristiky			
Priemerná plazma HIV-1 RNA	4,8 $\log_{10}$ kópií/ml	4,8 $\log_{10}$ kópií/ml	
Medián počtu buniek CD4	99 x 10^6 buniek/l	109 x 10^6 buniek/l	
Výsledky			
Potvrdená nedetegovateľná vírusová záťaž (< 50 HIV-1 RNA kópií/ml)[a] n (%)			
Spolu	363 (60,6 %)	240 (39,7 %)	20,9 % (15,3 %; 26,4 %)[d]
de novo ENF	109 (71,2 %)	93 (58,5 %)	12,8 % (2,3 %; 23,2 %)[f]
Nie *de novo* ENF	254 (57,0 %)	147 (33,0 %)	23,9 % (17,6 %; 30,3 %)[f]
< 400 HIV-1 RNA kópií/ml[a] n (%)	428 (71,5 %)	286 (47,4 %)	24,1 % (18,7 %; 29,5 %)[d]

HIV-1 RNA log_{10} priemerná zmena oproti východiskovej hodnote (log_{10} kópií/ml)[b]	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5)[c]
priemerná zmena počtu buniek CD4 oproti východiskovej hodnote (x 10^6/l)[b]	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5)[c]
Akékoľvek ochorenie definujúce AIDS a/alebo smrť n (%)	35 (5,8 %)	59 (9,8 %)	-3,9 % (-6,9 %; -0,9 %)[e]

[a] Imputácie podľa algoritmu TLOVR (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response, čas do straty virologickej odpovede).
[b] Pacienti, ktorí neukončili liečbu, sa počítajú ako zlyhanie (non-completer = failure, imputácia NC = F).
[c] Rozdiel medzi liečbami je vypočítaný z priemerov najmenších štvorcov na základe modelu ANCOVA, vrátane stratifikačných faktorov. P-hodnota < 0,0001 pre priemerný pokles HIV-1 RNA; P-hodnota = 0,0006 pre priemernú zmenu počtu buniek CD4.
[d] Interval spoľahlivosti blízky pozorovanému rozdielu frekvencií odpovedí; P-hodnota < 0,0001 založená na modeli logistickej regresie, vrátane stratifikačných faktorov.
[e] Interval spoľahlivosti blízky pozorovanému rozdielu frekvencií odpovedí; P-hodnota = 0,0408.
[f] Interval spoľahlivosti blízky pozorovanému rozdielu frekvencií odpovedí; P-hodnota založená na kontrole testom CMH pre stratifikačné faktory = 0,0199 pre *de novo*, a < 0,0001 pre nie *de novo*.

Keďže dochádzalo k významnému interakčnému účinku medzi liečbou a ENF, primárna analýza sa vykonala pre 2 strata (vrstvy) ENF (pacienti opakovane dostávajúci alebo nedostávajúci ENF verzus pacienti dostávajúci ENF *de novo*). Zlúčené údaje z klinických štúdií DUET-1 a DUET-2 po 48 týždňoch preukázali superioritu skupiny s etravirínom nad skupinou s placebom nezávisle od toho, či sa ENF používal *de novo* (p = 0,0199) alebo nie (p < 0,0001). Výsledky tejto analýzy (údaje po 48 týždňoch) podľa vrstiev ENF sú uvedené v tabuľke 4.

Výrazne menej pacientov v skupine s etravirínom dosiahlo klinický endpoint (ochorenie definované ochorením AIDS a/alebo úmrtie) v porovnaní so skupinou s placebom (p = 0,0408).

Analýza virologickej odpovede podskupiny (definovaná ako vírusová záťaž < 50 HIV-1 RNA kópií/ml) v 48. týždni podľa východiskovej vírusovej záťaže a východiskového počtu buniek CD4 (spoločné údaje zo skúšania DUET) je zdokumentovaná v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Zlúčené údaje z klinických skúšaní DUET-1 a DUET-2

Podskupiny	**Pomer jedincov s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni**	
	Etravirín + BR N = 599	**Placebo + BR N = 604**
Východisková hodnota hladiny HIV-1 RNA		
< 30 000 kópií/ml	75,8 %	55,7 %
≥ 30 000 a < 100 000 kópií/ml	61,2 %	38,5 %
≥ 100 000 kópií/ml	49,1 %	28,1 %
Východiskový počet buniek CD4 (x 10^6/l)		
< 50	45,1 %	21,5 %
≥ 50 a < 200	65,4 %	47,6 %
≥ 200 a < 350	73,9 %	52,0 %
≥ 350	72,4 %	50,8 %

Poznámka: Imputácie podľa algoritmu TLOVR (TLOVR = čas do straty virologickej odpovede).

Východiskový genotyp alebo fenotyp a virologický výsledok analýz
V klinických skúšaniach DUET-1 a DUET-2 bola prítomnosť na začiatku liečby troch alebo viacerých z nasledujúcich mutácií: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A a G190S (etravirín RAM) spojená so znížením virologickej odpovede na etravirín (pozri tabuľku 6). Tieto jednotlivé mutácie sa vyskytli v prítomnosti iných NNRTI RAM (mutácií spojených s rezistenciou na NNRTI). V179F sa nevyskytol bez prítomnosti Y181C ani raz.

Závery týkajúce sa relevantnosti jednotlivých mutácií alebo mutačných vzorov podliehajú zmenám vďaka dopĺňaným údajom, a preto sa odporúča zakaždým vziať do úvahy súčasné interpretačné systémy pri analýze výsledkov testov na rezistenciu.

Tabuľka 6: Pomer jedincov s hladinou < 50 HIV-1 RNA kópií/ml v 48. týždni k východiskovému počtu etravirín RAM pri vyradenej populácii s nevírusovým zlyhaním v zlúčených údajoch skúšaní DUET-1 a DUET-2

Počet východiskových etravirín RAM*	**Skupiny s etravirínom N = 549**	
	opakovane používaný/nepoužívaný ENF	*de novo* ENF
Celý rozsah	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)
	Skupiny s placebom N = 569	
Celý rozsah	37,1 % (147/396)	64,1 % (93/145)

* Etravirín RAM = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S
Poznámka: Všetci pacienti v klinických skúšaniach DUET dostávali základný režim pozostávajúci z darunaviru/rtv, NRTI podľa výberu skúšajúceho a voliteľný enfuvirtid.

Prítomnosť samotnej mutácie K103N, ktorá bola najčastejšia mutácia NNRTI v skúšaniach DUET-1 a DUET-2 na začiatku liečby, nebola identifikovaná ako mutácia spojená s rezistenciou na etravirín. Okrem toho, prítomnosť tejto samotnej mutácie neovplyvnila odpoveď v skupine s etravirínom. Ďalšie údaje sú potrebné na vyvodenie vplyvu K103N, v prípade, ak táto mutácia súvisí s ďalšími NNRTI mutáciami.

Údaje zo skúšaní DUET naznačujú, že východisková násobná zmena (fold change, FC) pri EC_{50} voči etravirínu bola predikčným faktorom virologického výsledku, s postupne slabnúcou odpoveďou pozorovanou nad hodnotou FC 3 a FC 13.
Podskupiny FC tvoria vybrané populácie pacientov v skúšaniach DUET-1 a DUET-2 a nie sú chápané ako reprezentatívne konečné hraničné hodnoty klinickej citlivosti na etravirín.

Prieskum a priame porovnanie liečby inhibítorom proteáz u pacientov predtým neliečených inhibítorom proteázy (skúšanie TMC125-C227)
TMC125-C227 bolo prieskumné, randomizované, aktívne kontrolované, otvorené klinické skúšanie, v ktorom sa skúmala účinnosť a bezpečnosť etravirínu v liečebnom režime, ktorý nie je schválený v súčasnej indikácii. V štúdii TMC125-C227 sa etravirín (N = 59) podával spolu s 2 NRTI podľa výberu skúšajúceho (t. j. bez ritonavirom posilneného PI) a porovnával sa s kombináciou PI a 2 NRTI podľa výberu skúšajúceho (N = 57). Populáciu pacientov v tomto skúšaní tvorili osoby predtým neliečené PI a osoby so skúsenosťami s liečbou NNRTI s dôkazom rezistencie voči NNRTI.

V 12. týždni bola virologická odpoveď väčšia v kontrolnej skupine PI (-2,2 $\log_{10}$ kópií/ml oproti východiskovej hodnote; n = 53) v porovnaní so skupinou s etravirínom (-1,4 $\log_{10}$ kópií/ml oproti východiskovej hodnote; n = 40). Tento rozdiel medzi skupinami dvoch druhov liečby bol štatisticky významný.

Vychádzajúc z výsledkov týchto klinických skúšaní sa etravirín neodporúča podávať v kombinácii s N(t)RTI iba tým pacientom, ktorí virologicky zlyhali pri liečebnom režime s NNRTI a režime zahŕňajúcom N(t)RTI.

Pediatrická populácia
Pediatrickí pacienti (vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov) s predchádzajúcou liečbou
PIANO je štúdia II. fázy s jedným ramenom, hodnotiaca farmakokinetiku, bezpečnosť, tolerovateľnosť a účinnosť etravirínu u 101 pediatrických pacientov s infekciou HIV-1, vo veku od 6

do menej ako 18 rokov, s hmotnosťou najmenej 16 kg a s predchádzajúcou antiretrovírusovou liečbou. Do štúdie boli zaradení pacienti na stabilnom, ale virologicky zlyhávajúcom antiretrovírusovom liečebnom režime, s potvrdenou plazmatickou vírusovou záťažou ≥ 500 kópií/ml HIV-1 RNA. Pri skríningu sa vyžadovala citlivosť vírusu na etravirín.

Medián východiskovej plazmatickej HIV-1 RNA bol 3,9 $\log_{10}$ kópií/ml a medián východiskového počtu buniek CD4 bol 385 x 10^6 buniek/l.

Tabuľka 7: Virologické odpovede (ITT - TLOVR), zmena oproti východiskovej vírusovej záťaži $\log_{10}$ (NC = F) a zmena oproti východiskovému percentuálnemu podielu a počtu buniek CD4 (NC = F) v 24. týždni v TMC125-C213 a v zlúčených skúšaniach DUET

Štúdia **Vek pri skríningu** **Liečená skupina**	**TMC125-C213** **6 až < 12 rokov** **ETR** **N=41**	**TMC125-C213** **12 až < 18 rokov** **ETR** **N=60**	**TMC125-C213** **6 až < 18 rokov** **ETR** **N=101**	**Zlúčené štúdie** **DUET** **≥ 18 rokov** **ETR** **N=599**
Virologické parametre				
Vírusová záťaž < 50 kópií/ml v 24. týždni, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Vírusová záťaž < 400 kópií/ml v 24. týždni, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
≥ 1 $\log_{10}$ pokles oproti východiskovej hodnote v 24. týždni, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Zmena oproti východiskovej hodnote $\log_{10}$ vírusovej záťaže (kópie/ml) v 24. týždni, priemer (SE) a medián (rozsah)	-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)
Imunologické parametre				
Zmena oproti východiskovému počtu buniek CD4 (x 10^6 buniek/l), priemer (SE) a medián (rozsah)	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)
Zmena oproti východiskovému podielu CD4, medián (rozsah)	4 % (-9; 20)	3 % (-4; 14)	4 % (-9; 20)	3 % (-7; 23)

N = počet pacientov s údajmi; n = počet pozorovaní.

V 48. týždni, 53,5 % zo všetkých pediatrických pacientov malo potvrdenú nedetekovateľnú vírusovú záťaž < 50 HIV-1 RNA kópií/ml podľa algoritmu TLOVR. Podiel pediatrických pacientov s < 400 HIV-1 RNA kópií/ml bol 63,4 %. Priemerná zmena v plazmatickej HIV-1 RNA od východiskovej hodnoty do 48. týždňa bola -1,53 $\log_{10}$ kópií/ml a priemerný nárast počtu buniek CD4 oproti východiskovej hodnote bol 156 x 10^6 buniek/l.

Pediatrickí pacienti s predchádzajúcou liečbou (vo veku od 1 do 6 rokov)

TMC125-C234/IMPAACT P1090 je štúdia fázy I/II hodnotiaca farmakokinetiku, bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť lieku INTELENCE u 20 pediatrických pacientov infikovaných vírusom HIV-1 s predchádzajúcou liečbou antiretrovirotikami vo veku 2 až menej ako 6 rokov (kohorta I) a 6 pediatrických pacientov infikovaných vírusom HIV-1 s predchádzajúcou liečbou antiretrovirotikami vo veku od 1 do menej ako 2 rokov (kohorta II). Do kohorty III (≥ 2 mesiace až < 1 rok) neboli zaradení žiadni pacienti. Štúdia zaradila pacientov na virologicky zlyhávajúcom antiretrovírusovom liečebnom režime počas obdobia najmenej 8 týždňov alebo pacientov s prerušenou liečbou na najmenej 4 týždne s virologickým zlyhaním v anamnéze počas antiretrovírusového režimu s potvrdenou plazmatickou vírusovou záťažou väčšou ako 1 000 HIV-1 RNA kópií/ml a bez dôkazu fenotypovej rezistencie na etravirín pri skríningu.

Tabuľka 8 sumarizuje výsledky virologickej odpovede pre štúdiu TMC125-C234/IMPAACT P1090.

Tabuľka 8: Virologické odpovede (ITT-FDA Snapshot*) v 48. týždni v štúdii TMC125-C234/IMPAACT P1090

	Kohorta I **≥ 2 až < 6 rokov** **(N = 20)**	**Kohorta II** **≥ 1 až < 2 roky** **(N = 6)**
Východiskové charakteristiky		
HIV-1 RNA v plazme	4,4 $\log_{10}$ kópií/ml	4,4 $\log_{10}$ kópií/ml
Medián počtu buniek CD4+ Medián východiskového percentuálneho podielu CD4+	817,5 x 10^6 buniek/l (27,6 %)	1 491,5 x 10^6 buniek/l (26,9 %)
48. týždeň		
Virologická odpoveď (plazmatická vírusová záťaž < 400 HIV-1 RNA kópií/ml)	16/20 (80,0 %)	1/6 (16,7 %)
Medián zmeny HIV-1 RNA v plazme z východiskovej hodnoty do 48. týždňa	-2,31 $\log_{10}$ kópií/ml	-0,665 $\log_{10}$ kópií/ml
Medián zmeny CD4+ od východiskovej hodnoty	298,5 x 10^6 buniek/l (5,15 %)	0 x 10^6 buniek/l (-2,2 %)

N = počet subjektov v liečebnej skupine.
* Úmysel liečiť – prístup FDA Snapshot.

Analýzy podskupín ukázali, že u pacientov vo veku 2 až menej ako 6 rokov bola virologická odpoveď [HIV RNA < 400 kópií/ml] 100,0 % [6/6] u pacientov, ktorí prehltli celú tabletu etravirínu, 100 % [4/4] u pacientov, ktorí užívali kombináciu etravirínu rozpusteného v tekutine a tablety etravirínu vcelku a 60 % [6/10] pre pacientov, ktorí užívali etravirín rozpustený v tekutine. Zo 4 pacientov, ktorí nevykazovali virologickú odpoveď a užívali etravirín rozpustený v tekutine, 3 vykazovali virologické zlyhanie a mali problémy s adherenciou a jeden prerušil jeho užívanie z bezpečnostných dôvodov pred 48. týždňom.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre INTELENCE v jednej alebo vo viacerých vekových podskupinách pediatrickej populácie pri infekcii vírusom ľudskej imunodeficiencie, v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom (Paediatric Investigation Plan, PIP) pre schválenú indikáciu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Gravidita a obdobie po pôrode

Etravirín (200 mg dvakrát denne) hodnotený v kombinácii s ďalšími antiretrovirotikami v štúdii s 15 gravidnými ženami počas druhého a tretieho trimestra gravidity a v období po pôrode preukázal, že expozícia celkovému etravirínu bola všeobecne vyššia počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode a expozícia neviazanému etravirínu bola zvýšená v menšej miere (pozri časť 5.2). V tomto skúšaní sa u matiek ani u novorodencov nevyskytli žiadne nové klinicky významné zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti etravirínu sa hodnotili u dospelých zdravých jedincov a u dospelých a pediatrických pacientov s infekciou HIV-1 so skúsenosťami s liečbou. Expozícia voči etravirínu bola nižšia (35 – 50 %) u pacientov s infekciou HIV-1 než u zdravých jedincov.

Tabuľka 9: Odhady populačnej farmakokinetiky etravirínu 200 mg dvakrát denne u dospelých pacientov s infekciou HIV-1 (integrované údaje zo skúšaní III. fázy v 48. týždni)*

Parameter	Etravirín 200 mg dvakrát denne N = 575
AUC_{12h} (ng•h/ml)	
Geometrický priemer ± štandardná odchýlka	4 522 ± 4 710
Medián (rozpätie)	4 380 (458 – 59 084)
C_{0h} (ng/ml)	
Geometrický priemer ± štandardná odchýlka	297 ± 391
Medián (rozpätie)	298 (2 – 4 852)

* Všetci pacienti s infekciou HIV-1 zaradení do klinických skúšaní III. fázy dostali darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne ako súčasť svojho základného režimu. Z dôvodu súbežného podávania etravirínu s darunavirom/ritonavirom odhady farmakokinetického parametra uvedené v tabuľke zahŕňajú zníženie farmakokinetických parametrov etravirínu.

Poznámka: Medián viazania proteínov prispôsobený EC50 pre bunky MT4 infikované HIV-1/IIIB in vitro = 4 ng/ml.

Absorpcia

Intravenózna lieková forma etravirínu nie je k dispozícii, to znamená, že jeho absolútna biologická dostupnosť nie je známa. Po perorálnom podaní s jedlom sa maximálna plazmatická koncentrácia etravirínu zvyčajne dosahuje do 4 hodín.
U zdravých jedincov absorpciu etravirínu neovplyvňuje súbežné podávanie perorálneho ranitidinu ani omeprazolu, liečiv, o ktorých je známe, že zvyšujú žalúdočné pH.

Vplyv potravy na absorpciu
Systémová expozícia (AUC) etravirínu sa znížila asi o 50 %, keď sa etravirín podával nalačno v porovnaní s jeho užívaním po jedle. Z tohto dôvodu treba INTELENCE užívať po jedle.

Distribúcia

Etravirín sa približne v 99,9 % viaže na bielkoviny plazmy, predovšetkým na albumín (99,6 %) a α_1-kyslý glykoproteín (97,66 % − 99,02 %) v podmienkach *in vitro*. Distribúcia etravirínu do iných kompartmentov než plazmy (napr. do mozgovomiechového moku, sekrétov genitálneho traktu) sa u ľudí nehodnotila.

Biotransformácia

In vitro experimenty využívajúce mikrozómy pečene človeka (human liver microsomes, HLM) naznačujú, že etravirín podlieha najmä oxidatívnemu metabolizmu prostredníctvom systému CYP450 (CYP3A) pečeňového cytochrómu a v menšej miere prostredníctvom CYP2C, po čom nasleduje glukuronidácia.

Eliminácia

Po podaní dávky etravirínu označenej rádioaktívnym ^{14}C sa 93,7 % podanej dávky ^{14}C-etravirínu zachytilo v stolici a 1,2 % ^{14}C-etravirínu v moči. Nezmenený etravirín predstavoval 81,2 % až 86,4 % z podanej dávky v stolici. Nezmenený etravirín v stolici je pravdepodobne neabsorbované liečivo. Nezmenený etravirín sa nezistil v moči. Terminálny polčas eliminácie etravirínu bol približne 30 − 40 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia (vo veku od 1 roka do menej ako 18 rokov)
Farmakokinetika etravirínu u 122 pediatrických pacientov s infekciou HIV-1 vo veku od 1 do menej ako 18 rokov s predchádzajúcou antiretrovírusovou liečbou potvrdila, že podávanie dávok odvodených od hmotnosti malo za následok expozíciu etravirínu porovnateľnú s expozíciou u dospelých

dostávajúcich etravirín 200 mg dvakrát denne (pozri časti 4.2 a 5.2). Odhady farmakokinetiky v populácii pre AUC_{12h} a C_{0h} etravirínu sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

Tabuľka 10: Farmakokinetické parametre pre etravirín u pediatrických pacientov infikovaných vírusom HIV-1 s predchádzajúcou liečbou vo veku 1 až menej ako 18 rokov (TMC125-C234/IMPAACT P1090 [48-týždňová analýza, intenzívna FK] a PIANO [48-týždňová analýza, populačná FK])

Vekové rozpätie (roky)	**≥ 1 rok až < 2 roky (Kohorta II)**	**≥ 2 roky až < 6 rokov (Kohorta I)**	**6 rokov až < 18 rokov**
Parameter	**Etravirín N = 6**	**Etravirín N = 15**	**Etravirín N = 101**
AUC_{12h} (ng•h/ml)			
Geometrický priemer ± štandardná odchýlka	3 328 ± 3 138	3 824 ± 3 613	3 729 ± 4 305
Medián (rozpätie)	3 390 (1 148 – 9 989)	3 709 (1 221 – 12 999)	4 560 (62 – 28 865)
C_{0h} (ng/ml)			
Geometrický priemer ± štandardná odchýlka	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
Medián (rozpätie)	147 ([a]0 – 503)	180 (54 – 908)	287 (2 – 2 276)

[a] Jeden pacient v kohorte II mal pri návšteve zameranej na intenzívnu FK koncentrácie etravirínu pred dávkou pod detekčným limitom.

Starší pacienti
Pri analýze populačnej farmakokinetiky u pacientov s infekciou HIV sa zistilo, že farmakokinetika etravirínu sa výrazne neodlišuje v hodnotenom vekovom rozpätí (18 až 77 rokov), pričom 6 osôb bolo vo veku 65 rokov alebo starších (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pohlavie
Nepozoroval sa žiaden významný rozdiel vo farmakokinetike medzi mužmi a ženami. Do štúdií bol zaradený malý počet žien.

Rasa
Analýza populačnej farmakokinetiky etravirínu u pacientov s infekciou HIV poukazuje na to, že nie je zjavný rozdiel v expozícii etravirínu medzi belochmi, hispánskym obyvateľstvom a černochmi. Pri iných rasách sa farmakokinetika dostatočne nehodnotila.

Porucha funkcie pečene
Etravirín sa primárne metabolizuje a eliminuje pečeňou. V štúdii porovnávajúcej 8 pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) voči 8 „rovnocenným“ kontrolným pacientom a 8 pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) voči 8 kontrolným pacientom sa farmakokinetická dispozícia etravirínu po jeho opakovanom podávaní nezmenila u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Na druhej strane však neboli stanovené neviazané koncentrácie. Je možné predpokladať zvýšenú neviazanú expozíciu. Úprava dávkovania sa nenavrhuje, avšak odporúča sa opatrnosť u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. INTELENCE sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha), a preto sa jeho použitie u týchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súčasná infekcia vírusom hepatitídy B alebo hepatitídy C
Pri analýze populačnej farmakokinetiky sa v skúšaniach DUET-1 a DUET-2 zistil znížený klírens (čo potenciálne vedie k zvýšenej expozícii a zmene bezpečnostného profilu) etravirínu u pacientov s infekciou HIV-1 a súčasne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C. Vzhľadom na to, že sú k dispozícii iba obmedzené údaje o pacientoch súčasne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo C, je potrebné venovať zvýšenú pozornosť liečbe, ak sa INTELENCE podáva týmto pacientom (pozri časti 4.4 a 4.8).

Porucha funkcie obličiek
Farmakokinetika etravirínu sa neskúmala u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou. Výsledky štúdie látkovej bilancie (zachovania hmotnosti) s rádioaktívne značeným ^{14}C-etravirínom ukázali, že < 1,2 % podanej dávky etravirínu sa vylúči močom. V moči sa nezistilo liečivo v nezmenenej forme, takže sa predpokladá, že vplyv poruchy funkcie obličiek na vylučovanie etravirínu je minimálny. Keďže etravirín sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny plazmy, nie je pravdepodobné, že by sa pomocou hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy mohlo odstrániť významnejšie množstvo liečiva z krvi (pozri časť 4.2).

Gravidita a obdobie po pôrode
Štúdia TMC114HIV3015 hodnotila etravirín 200 mg dvakrát denne v kombinácii s ďalšími antivirotikami u 15 gravidných žien počas druhého a tretieho trimestra gravidity a v období po pôrode. Celková expozícia etravirínu po užití etravirínu 200 mg dvakrát denne v rámci antivirotického režimu bola všeobecne vyššia počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode (pozri tabuľku 11). Rozdiely boli menej zrejmé v prípade expozície neviazanému etravirínu.
U žien dostávajúcich etravirín 200 mg dvakrát denne boli pozorované vyššie priemerné hodnoty C_{max}, AUC_{12h} a C_{min} počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode. Počas 2. a 3. trimestra gravidity boli priemerné hodnoty týchto parametrov porovnateľné.

Tabuľka 11: Farmakokinetické výsledky celkového etravirínu po podaní etravirínu 200 mg dvakrát denne v rámci antivirotického režimu, počas 2. trimestra gravidity, 3. trimestra gravidity a v období po pôrode.

Farmakokinetika etravirínu Priemer ± SD (stredná hodnota)	**Etravirín 200 mg dvakrát denne po pôrode N = 10**	**Etravirín 200 mg dvakrát denne 2. trimester N = 13**	**Etravirín 200 mg dvakrát denne 3. trimester N = 10[a]**
C_{min}, ng/ml	269 ± 182 (284)	383 ± 210 (346)	349 ± 103 (371)
C_{max}, ng/ml	569 ± 261 (528)	774 ± 300 (828)	785 ± 238 (694)
AUC_{12h}, h*ng/ml	5 004 ± 2 521 (5 246)	6 617 ± 2 766 (6 836)	6 846 ± 1 482 (6 028)

[a] n = 9 pre AUC_{12h}

Každá pacientka slúžila sama sebe ako kontrola a pri intraindividuálnom porovnaní boli hodnoty celkovej C_{min}, C_{max} a AUC_{12h} etravirínu 1,2-; 1,4- a 1,4-násobne vyššie v tomto poradí počas 2. trimestra gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode a 1,1-; 1,4- a 1,2-násobne vyššie v tomto poradí počas 3. trimestra gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie na zvieratách sa s etravirínom uskutočnili na myšiach, potkanoch, králikoch a psoch. Identifikovanými kľúčovými cieľovými orgánmi pri myšiach boli pečeň a koagulačný systém. Hemoragická kardiomyopatia sa pozorovala len pri samcoch myší a považovala sa za sekundárnu k závažnej koagulopatii sprostredkovanej dráhou vitamínu K. Pri potkanoch identifikovanými kľúčovými cieľovými orgánmi boli pečeň, štítna žľaza a koagulačný systém. Expozícia u myší sa rovnala expozícii u ľudí, kým u potkanov bola pod hranicou klinickej expozície pri odporučenom dávkovaní. Pri psoch sa pozorovali zmeny v pečeni a žlčníku pri expozíciách približne 8-násobne vyšších než je expozícia u ľudí pozorovaná pri odporučenom dávkovaní (200 mg dvakrát denne).

V štúdii vykonanej na potkanoch sa nezistili nijaké účinky na párenie alebo fertilitu pri hladinách expozície rovnajúcim sa hladinám u ľudí pri odporúčanom klinickom dávkovaní. Nezistila sa teratogenita etravirínu u potkanov a králikov pri expozíciách rovnajúcim sa expozíciám pozorovaným u ľudí pri odporúčanom klinickom dávkovaní. Etravirín nemal vplyv na vývoj zvieracích mláďat počas obdobia laktácie alebo po odstavení mláďat pri takých expozíciách liečiva u matky, ktoré sa rovnali expozíciám pozorovaným u ľudí pri odporúčanom klinickom dávkovaní.

Etravirín nebol karcinogénny u potkanov a samcov myší. U samíc myší sa pozoroval zvýšený výskyt hepatocelulárnych adenómov a karcinómov. Pozorované hepatocelulárne nálezy u samíc myší sa všeobecne považujú za charakteristické pre hlodavce, súvisiace s indukciou pečeňového enzýmu, a majú obmedzený význam pre ľudí. Pri najvyšších skúšaných dávkach boli systémové expozície (na základe AUC) etravirínu 0,6-násobkom (myši) a 0,2- až 0,7-násobkom (potkany) v porovnaní s expozíciami pozorovanými u ľudí pri odporúčaných terapeutických dávkach (200 mg dvakrát denne).
Štúdie *in vitro* a *in vivo* s etravirínom nepriniesli žiaden dôkaz o jeho mutagénnom potenciáli.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

INTELENCE 25 mg tablety

hypromelóza
mikrokryštalická celulóza
koloidný bezvodý oxid kremičitý
sodná soľ kroskarmelózy
magnéziumstearát
monohydrát laktózy

INTELENCE 100 mg tablety

hypromelóza
mikrokryštalická celulóza
koloidný bezvodý oxid kremičitý
sodná soľ kroskarmelózy
magnéziumstearát
monohydrát laktózy

INTELENCE 200 mg tablety

hypromelóza
silicifikovaná mikrokryštalická celulóza
mikrokryštalická celulóza
koloidný bezvodý oxid kremičitý
sodná soľ kroskarmelózy
magnéziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

INTELENCE 25 mg tablety

2 roky.
8 týždňov po otvorení fľaše.

INTELENCE 100 mg tablety

2 roky.

INTELENCE 200 mg tablety

2 roky.
6 týždňov po otvorení fľaše.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnej fľaši a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Neodstraňujte vrecká na pohlcovanie vlhkosti.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

INTELENCE 25 mg tablety

Fľaša je plastová, z polyetylénu vysokej hustoty (HDPE) s obsahom 120 tabliet a 2 vreciek na pohlcovanie vlhkosti, vybavená bezpečnostným uzáverom z polypropylénu (PP) proti otvoreniu deťmi.
Jedna škatuľa obsahuje jednu fľašu.

INTELENCE 100 mg tablety

Fľaša je plastová, z polyetylénu vysokej hustoty (HDPE) s obsahom 120 tabliet a 3 vreciek na pohlcovanie vlhkosti, vybavená bezpečnostným uzáverom z polypropylénu (PP) proti otvoreniu deťmi.
Jedna škatuľa obsahuje jednu fľašu.

INTELENCE 200 mg tablety

Fľaša je plastová, z polyetylénu vysokej hustoty (HDPE) s obsahom 60 tabliet a 3 vreciek na pohlcovanie vlhkosti, vybavená bezpečnostným uzáverom z polypropylénu (PP) proti otvoreniu deťmi.
Jedna škatuľa obsahuje jednu fľašu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pacienti, ktorí nie sú schopní prehltnúť tabletu(y) vcelku, môžu rozpustiť tabletu(y) v pohári vody. Pacienta treba poučiť, aby urobil nasledovné:
- vložil tabletu(y) do 5 ml (1 čajová lyžička) vody alebo do dostatočného množstva tekutiny, ktorá zakryje liek,
- dôkladne miešal, kým voda nevyzerá ako mlieko,
- ak sa vyžaduje, aby pridal viac vody prípadne pomarančového džúsu alebo mlieka (pacienti nemajú vkladať tablety do pomarančového džúsu alebo mlieka bez toho, aby najskôr pridali vodu),
- ihneď vypil,
- pohár vypláchol niekoľkokrát vodou, pomarančovým džúsom alebo mliekom a zakaždým všetku vodu z pohára vypil, aby mal istotu, že užil celú dávku lieku.

Tableta (tablety) INTELENCE rozpustená v tekutine sa má užiť pred inými antiretrovírusovými tekutinami, ktoré môže byť potrebné užívať súbežne.

Pacient a jeho opatrovateľ majú byť poučení, aby kontaktovali predpisujúceho lekára, ak nie je pacient schopný prehltnúť celú dávku, keď je rozpustená v tekutine (pozri časť 4.4).

Nemajú sa používať teplé (> 40°C) alebo sýtené nápoje.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. august 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. august 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/