

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INTELENCE 25 mg tablety

INTELENCE 100 mg tablety

INTELENCE 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

INTELENCE 25 mg tablety

Jedna tableta obsahuje etravirinum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 40 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Jedna tableta obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg), je tedy v podstatě bez sodíku.

INTELENCE 100 mg tablety

Jedna tableta obsahuje etravirinum 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 160 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Jedna tableta obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg), je tedy v podstatě bez sodíku.

INTELENCE 200 mg tablety

Jedna tableta obsahuje etravirinum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg), je tedy v podstatě bez sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

INTELENCE 25 mg tablety

Tableta

Bílé až téměř bílé podlouhlé tablety s půlicí rýhou s vyraženým „TMC“ na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

INTELENCE 100 mg tablety

Tableta

Bílé až téměř bílé podlouhlé tablety s půlicí rýhou s vyraženým „T125“ na jedné straně a „100“ na druhé straně.

INTELENCE 200 mg tablety

Tableta

Bílé až téměř bílé bikonvexní podlouhlé tablety s půlicí rýhou s vyraženým „T200“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

INTELENCE je indikován v kombinaci s potencovaným inhibítorem proteázy a jinými antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých pacientů již dříve léčených antiretrovirovými přípravky a u pediatrických pacientů od věku 2 let již dříve léčených antiretrovirovými přípravky (viz body 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou HIV infekcí.

Dávkování

INTELENCE musí být vždy podáván v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky.

Dospělí

Doporučená dávka etravirinu u dospělých je 200 mg (jedna 200 mg tableta nebo dvě 100 mg tablety), které se užívají perorálně dvakrát denně po jídle (viz bod 5.2).

Pediatrická populace (od 2 let do méně než 18 let věku)

Doporučená dávka etravirinu u pediatrických pacientů (ve věku od 2 do méně než 18 let a s tělesnou hmotností alespoň 10 kg) je založena na tělesné hmotnosti (viz tabulka níže). Tablety přípravku INTELENCE se užívají perorálně po jídle (viz bod 5.2).

Tabulka 1: Doporučená dávka etravirinu pro pediatrické pacienty od 2 do méně než 18 let věku

Tělesná hmotnost	Dávka	Tablety
≥ 10 až < 20 kg	100 mg dvakrát denně	čtyři 25 mg tablety dvakrát denně nebo jedna 100 mg tableta dvakrát denně
≥ 20 až < 25 kg	125 mg dvakrát denně	pět 25 mg tablet dvakrát denně nebo jedna 100 mg tableta a jedna 25 mg tableta dvakrát denně
≥ 25 až < 30 kg	150 mg dvakrát denně	šest 25 mg tablet dvakrát denně nebo jedna 100 mg tableta a dvě 25 mg tablety dvakrát denně
≥ 30 kg	200 mg dvakrát denně	osm 25 mg tablet dvakrát denně nebo dvě 100 mg tablety dvakrát denně nebo jedna 200 mg tableta dvakrát denně

Vynechaná dávka

Jestliže pacient opomine užít dávku přípravku INTELENCE a vzpomene si na to do 6 hodin od doby pravidelného užití, má užít přípravek co nejdříve spolu s jídlem a další dávku užít v normálně plánovaném čase. Jestliže pacient zapomene užít dávku přípravku INTELENCE a vzpomene si na to po více než 6 hodinách od doby pravidelného užití, vynechanou dávku neužije a dále pokračuje podle obvyklého dávkovacího schématu.

Pokud pacient zvrací během 4 hodin po užití přípravku, je nutno co nejdříve po jídle užít další dávku přípravku INTELENCE. Pokud pacient zvrací po více než 4 hodinách od užití přípravku, nemusí užít další dávku až do následujícího pravidelně naplánovaného užití.

Starší pacienti

Informace týkající se užití přípravku INTELENCE u pacientů ve věku > 65 let jsou omezené (viz bod 5.2), proto je u této skupiny pacientů při jeho podávání nutná opatrnost.

Prucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class A nebo B) není nutná úprava dávky; u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je nutno přípravek INTELENCE užívat s opatrností. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class C) nebyla farmakokinetika etravirinu studována. Z tohoto důvodu se přípravek INTELENCE u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace (méně než 2 roky)

Přípravek INTELENCE se nemá používat u dětí mladších než 2 roky. V současnosti dostupné údaje o dětech ve věku mezi 1 a 2 roky jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2 a naznačují, že u této věkové skupiny přínosy nepřevažují nad riziky. Ohledně dětí mladších než 1 rok nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Pacienty je nutno poučit, aby polykali tablety celé a zapíjeli je tekutinou, např. vodou. Pacienti, kteří nejsou schopni polknout celou tabletu(y), mohou tabletu dispergovat ve sklenici vody (viz bod 4.4).

Návod k disperzi tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné podávání s elbasvirem/grazoprevirem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

INTELENCE má být optimálně kombinován s jinými antiretrovirovými přípravky, které jsou účinné proti virům pacienta (viz bod 5.1).

Snížená virologická odpověď byla pozorována u pacientů s kmeny virů, jež měly 3 nebo více z následujících mutací - V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V a G190A/S (viz bod 5.1).

Závěry týkající se relevance jednotlivých mutací nebo mutačních profilů jsou předmětem změny související s dalšími údaji a doporučuje se vždy konzultovat aktuální systém interpretace analýzy výsledků rezistence.

Pro kombinaci etravirinu s raltegravirem nebo maravirokem nejsou k dispozici jiné údaje než ze studií lékových interakcí (viz bod 4.5).

Závažné kožní reakce a hypersenzitivní reakce

Při užívání etravirinu byly hlášeny závažné kožní reakce. V klinických studiích byly vzácně hlášeny Stevens-Johnsonův syndrom a erythema multiforme (< 0,1 %). Jestliže se objeví závažné kožní reakce, je nutno léčbu přípravkem INTELENCE ukončit.

Klinické údaje jsou omezené a zvýšené riziko kožních reakcí u pacientů s kožními reakcemi spojenými s NNRTI v anamnéze nelze vyloučit. U těchto pacientů, zejména v případě anamnézy závažných kožních reakcí na léčivé přípravky, je nutno postupovat opatrně.

V souvislosti s užíváním etravirinu byly hlášeny případy těžkých hypersenzitivních syndromů, občas fatální, včetně DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = poléková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky) a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Syndrom DRESS je charakterizován vyrážkou, horečkou, eozinofilií a systémovými příznaky (které zahrnují mj. závažnou vyrážku nebo vyrážku doprovázenou horečkou, celkovou malátnost, únavu, bolesti svalů nebo kloubů, puchýře, léze v ústní dutině, konjunktivitidu, hepatitidu, eozinofilií). Doba nástupu je většinou po 3 – 6 týdnech a výsledek je většinou příznivý, pokud dojde k vysazení přípravku a zahájení léčby kortikoidy.

Pacienty je nutno informovat, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se vyskytne závažná vyrážka nebo hypersenzitivní reakce. U pacientů, u kterých je diagnostikována hypersenzitivní reakce během léčby, je nutno léčbu přípravkem INTELENCE okamžitě ukončit.

Odklad ukončení léčby přípravkem INTELENCE po nástupu závažné kožní vyrážky může vést k život ohrožujícím reakcím.

U pacientů, kteří ukončili léčbu kvůli hypersenzitivním reakcím, není možno léčbu přípravkem INTELENCE znovu zahájit.

Vyrážka

U etravirinu byla hlášena vyrážka. Nejčastěji byla vyrážka mírná až středně závažná, vyskytovala se ve 2. týdnu léčby a po 4. týdnu nebyla častá. Vyrážka byla převážně samoomezující a většinou se upravila během 1 až 2 týdnů při pokračování léčby. Při předepisování přípravku INTELENCE ženám mají mít předepisující na paměti, že incidence vyrážky byla u žen vyšší (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

U dětí, které nemohou tabletu (tablety) polknout celou (celé), ji (je) lze dispergovat v tekutině. O tom lze uvažovat pouze, pokud je pravděpodobné, že dítě v tekutině užije celou dávku obsaženou v tabletě (tabletách) (viz body 4.2 a 6.6). Důležitost užití celé dávky musí být zdůrazněna dítěti a osobám jej

ošetřujícím, aby se zamezilo příliš nízké expozici a nedostatečné virologické odpovědi. V případě jakýchkoli pochybností, že dítě bude užívat celou dávku obsaženou v tabletě (tabletech) dispergovanou v tekutině, je nutno zvážit léčbu jiným antiretrovirovým léčivým přípravkem.

Starší jedinci

U geriatrických pacientů jsou zkušenosti omezené: ve fázi III klinických hodnocení dostávalo etravirin 6 pacientů ve věku 65 let nebo starších a 53 pacientů ve věku 56 - 64 roků. Typ a incidence nežádoucích účinků byly u pacientů ve věku > 55 roků podobné těm, které se vyskytly u mladších pacientů (viz body 4.2 a 5.2).

Těhotenství

Vzhledem k vyšší expozice etravirinu během těhotenství je zapotřebí opatrnosti u těhotných žen, které vyžadují souběžné podání léčivých přípravků nebo trpí komorbiditami, které mohou dále zvyšovat expozici etravirinem.

Pacienti se současným onemocněním

Porucha funkce jater

Etravirin je primárně metabolizován a vylučován játry a vysoce se váže na plazmatické bílkoviny. Při vystavení nevázanému podílu lze očekávat účinky (které nebyly sledovány), proto je k léčbě pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater nutno přistupovat s opatrností. Etravirin nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C), a proto se jeho podávání v této skupině pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Současná infekce HBV (virem hepatitidy B) nebo HCV (virem hepatitidy C)

U pacientů infikovaných zároveň virem hepatitidy B nebo C je nutno postupovat opatrně, protože v současnosti není dostatek údajů. Nelze vyloučit potenciální riziko zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí se může při zahájení CART vyskytnout zánětlivá reakce vyvolaná asymptomatickými nebo reziduálními oportunními patogeny, která může být příčinou závažných klinických stavů nebo zhoršení symptomů. Reakce tohoto typu byly obvykle pozorovány během prvních týdnů nebo měsíců po zahájení CART. Relevantními příklady jsou cytomegalovirová retinitida, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonie vyvolaná patogenem *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny, a pokud je to nutné, má být zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.8).

Osteonekróza

Ačkoli etiologie je považována za multifaktoriální (včetně užívání kortikoidů, konzumace alkoholu, těžké imunosuprese, vyššího body mass indexu), byly zejména u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo dlouhodobou expozicí CART hlášeny případy osteonekrózy. Pacienty je nutno poučit, aby v případě bolesti kloubů, ztuhlosti kloubů nebo problémů s pohyblivostí vyhledali lékaře.

Lékové interakce

Vzhledem k výrazné farmakokinetické interakci (76% snížení AUC etravirinu), která může závažně narušit virologickou odpověď na etravirin, se nedoporučuje kombinovat etravirin s tipranavirem/ritonavirem.

Kombinace etravirinu s daklatasvirem, atazanavirem/kobicistatem nebo darunavirem/kobicistatem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Další informace o lékových interakcích viz bod 4.5.

Laktózová intolerance a laktázová deficeience

INTELENCE 25 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 40 mg monohydrátu laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

INTELENCE 100 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 160 mg monohydrátu laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici etravirinu

Etravirin je metabolizován CYP3A4, CYP2C9 a CYP2C19 a metabolity potom podstupují glukuronidaci uridindifosfát glukuronosyltransferázou (UDPGT). Léčivé přípravky, které indukují CYP3A4, CYP2C9 nebo CYP2C19, mohou zvyšovat clearance etravirinu s následným snížením koncentrace etravirinu v plazmě.

Souběžné podávání etravirinu a léčivých přípravků, které inhibují CYP3A4, CYP2C9 nebo CYP2C19, může snižovat clearance etravirinu s následným zvýšením koncentrace etravirinu v plazmě.

Léčivé přípravky, které jsou ovlivněny etravirinem

Etravirin je slabým induktorem CYP3A4. Souběžné podávání etravirinu s léčivými přípravky, které jsou primárně metabolizovány CYP3A4, může vést k poklesu koncentrace těchto látek v plazmě. To může snížit nebo zkrátit jejich terapeutické účinky.

Etravirin je slabým inhibítoem CYP2C9 a CYP2C19. Etravirin je také slabým inhibítoem P-glykoproteinu. Souběžné podávání s léčivými přípravky, které jsou převážně metabolizovány CYP2C9 nebo CYP2C19 nebo transportovány P-glykoproteinem, může mít za následek zvýšení koncentrace těchto přípravků v plazmě, což by mohlo zvýšit nebo prodloužit jejich terapeutický účinek nebo ovlivnit profil jejich nežádoucích účinků.

Známé a teoretické interakce s vybranými antiretrovirovými a neantiretrovirovými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 2. Tabulka neobsahuje vše.

Tabulka interakcí

Interakce mezi etravirinem a souběžně podávanými přípravky jsou uvedeny v tabulce 2 (zvýšení je označeno jako „↑“, snížení „↓“, beze změny „↔“, neprovedeno „ND“, interval spolehlivosti jako „CI“).

Tabulka 2: Interakce a doporučení pro dávkování s dalšími léčivými přípravky

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Vliv na hladiny léčivých látek Průměrný poměr nejmenších čtverců (90% CI; 1,00 = žádný vliv)	Doporučení pro souběžné podávání
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirové látky		
<i>NRTI</i>		
Didanosin 400 mg jednou denně	<u>didanosin</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)	Nebyl pozorován významný vliv na farmakokinetické parametry didanosinu a etravirinu. Přípravek INTELENCE a didanosin lze užívat bez úpravy dávkování.
Tenofovir-disoproxil 245 mg jednou denně ^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)	Nebyl pozorován významný vliv na farmakokinetické parametry tenofoviru a etravirinu. Přípravek INTELENCE a tenofovir lze užívat bez úpravy dávkování.
Jiné NRTI	Nebylo studováno, ale vzhledem k primární cestě vylučování ledvinami u dalších NRTI se interakce neočekávají (např. abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin a zidovudin).	Přípravek INTELENCE lze s těmito NRTI užívat bez úpravy dávkování.
<i>NNRTI</i>		
Efavirenz Nevirapin Rilpivirin	Kombinace dvou NNRTI se neukázala jako přínosná. Souběžné užívání etravirinu s efavirenzem nebo nevirapinem může způsobit významný pokles plazmatických koncentrací etravirinu a ztrátu terapeutického účinku etravirinu Současné užívání etravirinu s rilpivirem může způsobit snížení koncentrace rilpiviru v plazmě a ztrátu jeho terapeutického účinku.	Souběžné podávání přípravku INTELENCE s dalšími NNRTI se nedoporučuje.
<i>Inhibitory HIV proteázy (PI) - nepotencované (tj. bez souběžného podávání nízkých dávek ritonaviru)</i>		
Indinavir	Souběžné podávání etravirinu s indinavirem může způsobit významný pokles plazmatických koncentrací indinaviru a ztrátu terapeutického účinku indinaviru.	Souběžné podávání přípravku INTELENCE s indinavirem se nedoporučuje.

<i>HIV PI - potencované s nízkými dávkami ritonaviru</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg jednou denně	<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)	Přípravek INTELENCE a atazanavir/ritonavir lze užívat bez úpravy dávkování.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně	<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)	Přípravek INTELENCE a darunavir/ritonavir lze užívat bez úpravy dávkování (viz také bod 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dvakrát denně	<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	Souběžné podávání amprenaviru/ritonaviru a fosamprenaviru/ritonaviru s přípravkem INTELENCE může vyžadovat snížení jejich dávek. Pro snížení dávek lze zvážit užití přípravku ve formě perorálního roztoku.
Lopinavir/ritonavir (tablety) 400/100 mg dvakrát denně	<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)	Přípravek INTELENCE a lopinavir/ritonavir lze užívat bez úpravy dávkování.
Sachinavir/ritonavir 1 000/100 mg dvakrát denně	<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>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)	Přípravek INTELENCE a sachinavir/ritonavir lze užívat bez úpravy dávkování.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dvakrát denně	<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)	Souběžné podávání tipranaviru/ritonaviru s přípravkem INTELENCE se nedoporučuje (viz bod 4.4).

<i>HIV PI – potencované kobicistatem</i>		
Atazanavir/kobicistat Darunavir/kobicistat	Nebylo studováno. Souběžné podávání etravirinu s atazavirem/kobicistatem nebo darunavirem/kobicistatem může způsobit pokles plazmatických koncentrací PI a/nebo kobicistatu, což může způsobit ztrátu terapeutického účinku a vznik rezistence.	Souběžné podávání přípravku INTELENCE s atazanavirem/kobicistatem nebo darunavirem/kobicistatem se nedoporučuje.
<i>Antagonisté CCR5</i>		
Maravirok 300 mg dvakrát denně	<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)	Doporučená dávka maraviroku v kombinaci s přípravkem INTELENCE a PI je 150 mg dvakrát denně s výjimkou fosamprenaviru/ritonaviru, které se s maravirokem nedoporučují. Úprava dávkování přípravku INTELENCE není nutná. Viz také bod 4.4.
Maravirok/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg dvakrát denně	<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) * ve srovnání s maravirokem 150 mg dvakrát denně.	
<i>Inhibitory fúze</i>		
Enfuvirtid 90 mg dvakrát denně	<u>etravirin*</u> AUC ↔ ^a C _{0h} ↔ ^a Koncentrace enfuvirtidu nebyly studovány, neočekává se žádný vliv. * na základě analýzy farmakokinetiky v populaci	Při souběžném podávání přípravku INTELENCE a enfuvirtidu se neočekává žádná interakce.

<i>Inhibitory integrázy</i>		
Dolutegravir 50 mg jednou denně	<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 významně snižuje plazmatické koncentrace dolutegraviru. Vliv etravirinu na plazmatické koncentrace dolutegraviru byl zmírněn současným podáním kombinace darunavir/ritonavir nebo lopinavir/ritonavir, a očekává se zmírnění po podání kombinace atazanavir/ritonavir.
Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg jednou denně + 600/100 mg dvakrát denně	<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	Přípravek INTELENCE lze užívat s dolutegravirem pouze v případě současného podání kombinace atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir nebo lopinavir/ritonavir. Tyto kombinace lze užívat bez úpravy dávkování.
Dolutegravir + lopinavir/ritonavir 50 mg jednou denně + 400/100 mg dvakrát denně	<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 dvakrát denně	<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)	Přípravek INTELENCE a raltegravir lze užívat bez úpravy dávkování.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin 0,5 mg jednorázová dávka	<u>digoxin</u> AUC ↑ 1,18 (0,90 - 1,56) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,19 (0,96 - 1,49)	Přípravek INTELENCE a digoxin lze užívat bez úpravy dávkování. Při kombinaci s přípravkem INTELENCE se doporučuje monitorování hladin digoxinu.
Amiodaron Bepidil Disopyramid Flekainid Lidokain (systémově podávaný) Mexiletin Propafenon Chinidin	Nebylo studováno. Očekává se, že přípravek INTELENCE snižuje plazmatické koncentrace těchto antiarytmik.	Při souběžném podávání přípravku INTELENCE a antiarytmik je nutná opatrnost a doporučuje se, pokud je to možné, monitorování terapeutických koncentrací antiarytmik.

ANTIBIOTIKA		
Azithromycin	Nebylo studováno. Vzhledem k vylučování azithromycinu žlučí se neočekávají interakce mezi azithromycinem a přípravkem INTELENCE.	Přípravek INTELENCE a azithromycin lze užívat bez úpravy dávkování.
Klarithromycin 500 mg dvakrát denně	<u>klarithromycin</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-klarithromycin</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)	Expozice klarithromycinu byla etravirem snížena; nicméně koncentrace aktivního metabolitu 14-OH-klarithromycinu byla zvýšena. Vzhledem k tomu, že 14-OH-klarithromycin má sníženou účinnost proti komplexu <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), může být změněna celková účinnost proti tomuto patogenu; proto je při léčbě MAC nutno zvážit jinou alternativu než klarithromycin.
ANTIKOAGULANCIA		
Warfarin	Nebylo studováno. Očekává se, že etravirin zvyšuje plazmatické koncentrace warfarinu.	Při kombinaci warfarinu s přípravkem INTELENCE se doporučuje monitorovat INR (international normalized ratio).
ANTIKNVULZIVA		
Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Nebylo studováno. Očekává se, že karbamazepin, fenobarbital a fenytoin snižují plazmatické koncentrace etravirinu.	Kombinace se nedoporučuje.
ANTIMYKOTIKA		
Flukonazol 200 mg jednou ráno	<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)	Přípravek INTELENCE a flukonazol lze užívat bez úpravy dávkování.
Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol	Nebylo studováno. <u>Posakonazol</u> , účinný inhibitor CYP3A4, může zvyšovat plazmatické koncentrace etravirinu. <u>Itrakonazol</u> a <u>ketokonazol</u> jsou účinné inhibitory a zároveň substráty CYP3A4. Souběžné systémové podávání itraconazolu nebo ketokonazolu a etravirinu může zvyšovat plazmatické koncentrace etravirinu. Zároveň mohou být etravirem sníženy plazmatické koncentrace itraconazolu nebo ketokonazolu.	Přípravek INTELENCE a tato antimykotika lze užívat bez úpravy dávkování.

<p>Vorikonazol 200 mg dvakrát denně</p>	<p><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)</p>	<p>Přípravek INTELENCE a vorikonazol lze užívat bez úpravy dávkování.</p>
ANTIMALARIKA		
<p>Artemether/lumefantrin 80/480 mg, 6 dávek v 0., 8., 24., 36., 48. a 60. hodině</p>	<p><u>artemether</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>dihydroartemisinin</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)</p>	<p>Při současném podávání přípravku INTELENCE a artemetheru/lumefantrinu je nutné důkladné monitorování antimalarické odpovědi, protože pozorovaný pokles expozice artemetheru a jeho aktivnímu metabolitu dihydroartemisininu může vést ke snížení antimalarické účinnosti. U přípravku INTELENCE není nutná úprava dávky</p>
ANTITUBERKULOTIKA		
<p>Rifampicin Rifapentin</p>	<p>Nebylo studováno. Očekává se, že rifampicin a rifapentin snižují plazmatické koncentrace etravirinu. INTELENCE je nutno užívat v kombinaci s potencovaným PI. Rifampicin je v kombinaci s potencovaným PI kontraindikován.</p>	<p>Kombinace se nedoporučuje.</p>
<p>Rifabutin 300 mg jednou denně</p>	<p>Spolu s potencovaným PI: Studie interakcí nebyly provedeny. Na základě historických údajů lze očekávat snížení expozice etravirinu a zvýšení expozice rifabutinu a zejména 25-O-desacetyl-rifabutinu. Bez potencovaného PI (mimo doporučené indikace pro 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-desacetyl-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)</p>	<p>Kombinaci přípravku INTELENCE s potencovaným PI a rifabutinu je nutno užívat opatrně vzhledem k riziku snížení expozice etravirinu a riziku zvýšení expozice rifabutinu a 25-O-desacetyl-rifabutinu. Doporučuje se důkladné monitorování virologické odpovědi a nežádoucích účinků spojených s rifabutinem. Úprava dávkování rifabutinu viz souhrny údajů o přípravku společně podávaným potencovaným PI.</p>
BENZODIAZEPINY		
<p>Diazepam</p>	<p>Nebylo studováno, očekává se, že etravirin zvyšuje plazmatické koncentrace diazepam.</p>	<p>Je nutno zvážit alternativu k diazepam.</p>

KORTIKOSTEROIDY		
Dexamethason (systémově podávaný)	Nebylo studováno. Očekává se, že dexamethason snižuje plazmatické koncentrace etravirinu.	Systémově podávaný dexamethason je nutno užívat opatrně nebo zvážit alternativu, zvláště při chronickém užívání.
ESTROGENOVÁ KONTRACEPTIVA		
Ethinylestradiol 0,035 mg jednou denně Norethisteron 1 mg jednou denně	<u>ethinylestradiol</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>norethisteron</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	Kombinaci estrogenových a/nebo progesteronových kontraceptiv a přípravku INTELENCE lze užívat bez úpravy dávkování.
ANTIVIROTIKA PŘÍMO ÚČINKUJÍCÍ PROTI VIRU HEPATITIDY C (HCV)		
Ribavirin	Nebylo studováno, ale vzhledem k vylučování ribavirinu ledvinami se interakce neočekávají.	Kombinaci přípravku INTELENCE a ribavirinu lze užívat bez úpravy dávkování.
Daklatasvir	Nebylo studováno. Souběžné podávání etravirinu s daklatasvirem může snížit koncentrace daklatasviru	Souběžné podávání přípravku INTELENCE s daklatasvirem se nedoporučuje.
Elbasvir/grazoprevir	Nebylo studováno. Souběžné podávání etravirinu s elbasvirem/grazoprevirem může snížit koncentrace elbasviru a grazopreviru, což vede ke snížení terapeutického účinku elbasviru/grazopreviru.	Souběžné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebylo studováno. Očekává se, že třezalka tečkovaná snižuje plazmatické koncentrace etravirinu.	Kombinace se nedoporučuje.
INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY		
Atorvastatin 40 mg jednou denně	<u>atorvastatin</u> AUC ↓ 0,63 (0,58 - 0,68) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,04 (0,84 - 1,30) <u>2-OH-atorvastatin</u> 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)	Kombinaci přípravku INTELENCE a atorvastatinu lze užívat bez úpravy dávkování, nicméně je možné, že dávku atorvastatinu bude nutno upravit podle klinické odpovědi.

Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Nebylo studováno. Neočekávají se žádné interakce mezi <u>pravastatinem</u> a etravirinem. <u>Lovastatin</u> , <u>rosuvastatin</u> a <u>simvastatin</u> jsou substráty CYP3A4 a souběžné podávání s etravirinem může vést k nižším plazmatickým koncentracím inhibitorů HMG Co-A reductázy. <u>Fluvastatin</u> a <u>rosuvastatin</u> jsou metabolizovány CYP2C9 a souběžné podávání s etravirinem může vést k vyšším plazmatickým koncentracím inhibitorů HMG Co-A reductázy.	Může být nutná úprava dávkování těchto inhibitorů HMG Co-A reductázy.
ANTAGONISTÉ H₂-RECEPTORŮ		
Ranitidin 150 mg dvakrát denně	<u>etravirin</u> AUC ↓ 0,86 (0,76 - 0,97) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,94 (0,75 - 1,17)	Přípravek INTELENCE lze podávat souběžně s antagonisty H ₂ -receptorů bez úpravy dávkování.
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin Sirolimus Takrolimus	Nebylo studováno. Očekává se, že etravirin snižuje plazmatické koncentrace cyklosporinu, sirolimu a takrolimu.	Souběžné podávání systémových imunosupresiv je nutno provádět opatrně, protože při souběžném podávání s přípravkem INTELENCE mohou být ovlivněny plazmatické koncentrace cyklosporinu, sirolimu a takrolimu.
NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Methadon individuální dávka v rozmezí od 60 mg do 130 mg jednou denně	<u>R(-) methadon</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(+)</u> <u>methadon</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>etravirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	V době souběžného podávání přípravku INTELENCE a po něm nebyla na základě klinického stavu nutná úprava dávkování methadonu.
INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil 50 mg jedna dávka 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-desmethyl-sildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52 - 0,68) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,75 (0,59 - 0,96)	K dosažení požadovaného klinického účinku může být při souběžném podávání inhibitorů PDE-5 s přípravkem INTELENCE nutná úprava dávkování inhibitorů PDE-5.
INHIBITORY AGREGACE TROMBOCYTŮ		
Klopidogrel	Údaje <i>in vitro</i> ukazují, že etravirin má na CYP2C19 inhibiční vlastnosti. Je tedy možné, že <i>in vivo</i> může etravirin inhibovat metabolismus klopidogrelu na jeho aktivní metabolit touto inhibicí CYP2C19. Klinický význam této interakce nebyl prokázán.	Doporučuje se, aby se současné podávání etravirinu a klopidogrelu raději nepoužívalo.

INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
Omeprazol 40 mg jednou denně	<u>etravirin</u> AUC ↑ 1,41 (1,22 - 1,62) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,17 (0,96 - 1,43)	Přípravek INTELENCE lze s inhibitory protonové pumpy souběžně podávat bez úpravy dávkování.
INHIBITORY SELEKTIVNÍHO VYCHYTÁVÁNÍ SEROTONINU (SSRI)		
Paroxetin 20 mg jednou denně	<u>paroxetin</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>etravirin</u> AUC ↔ 1,01 (0,93 - 1,10) C _{min} ↔ 1,07 (0,98 - 1,17) C _{max} ↔ 1,05 (0,96 - 1,15)	Přípravek INTELENCE lze s paroxetinem souběžně podávat bez úpravy dávkování.

^a Srovnání je založeno na historických kontrolách.

^b Studie byla provedena s tenofovir-disoproxil-fumarátem v dávce 300 mg jednou denně.

Poznámka: Ve studiích lékových interakcí byly použity různé lékové formy a/nebo dávky etravirinu, které vedly k obdobným expozicím, a proto interakce relevantní pro jednu formu jsou relevantní i pro ostatní.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Aby se stanovila bezpečnost pro plod, je při rozhodování o podání antiretrovirové látky k léčbě infekce HIV u těhotných žen a následně ke snížení rizika vertikálního přenosu HIV na novorozence, obecně nutno vzít v úvahu údaje získané u zvířat a klinickou zkušenost u těhotných žen.

Přestup přes placentu byl nalezen u březích potkaních samic, ale není známo, zda dochází k přestupu etravirinu přes placentu u těhotných žen. Studie na zvířatech neukázaly přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, pokud se týče těhotenství, embryofetálního vývoje, porodu nebo postnatálního vývoje (viz bod 5.3). Na základě údajů od zvířat je riziko malformací u lidí nepravděpodobné. Z klinických údajů nevyplývají žádné bezpečnostní problémy, ale údaje jsou velmi omezené.

Kojení

Etravirin se vylučuje do lidského mléka.

Ženy užívající přípravek INTELENCE mají být poučeny, aby nekojily z důvodu možného výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí. Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby nekojily.

Fertilita

U člověka nejsou dostupné žádné údaje o účincích etravirinu na fertilitu. U potkanů nebyl při podávání přípravku INTELENCE zjištěn žádný účinek na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek INTELENCE má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Studie vlivu přípravku INTELENCE na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. U subjektů léčených etravirinem byly hlášeny nežádoucí účinky jako je somnolence a vertigo a mají tedy být při posuzování pacientovy schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje brány do úvahy (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence $\geq 10\%$) všech intenzit hlášenými u etravirinu byly vyrážka, průjem, nauzea a bolest hlavy. Ve studiích fáze III byla u pacientů, kteří dostávali etravirin, míra přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků 7,2 %. Nejčastějším nežádoucím účinkem, který byl důvodem pro přerušení léčby, byla vyrážka.

Přehledný souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených etravirinem jsou shrnuty v tabulce 3. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence výskytu jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 3: Nežádoucí účinky pozorované u etravirinu v klinických hodnoceních a po registraci přípravku

Třídy orgánových systémů	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	časté	trombocytopenie, anemie, pokles počtu neutrofilů
	méně časté	pokles počtu leukocytů
Poruchy imunitního systému	časté	léková hypersenzitivita
	méně časté	syndrom imunitní reaktivace
Poruchy metabolismu a výživy	časté	diabetes mellitus, hyperglykemie, hypercholesterolemie, zvýšení lipoproteinu o nízké hustotě (LDL), hypertriacylglycerolemie, hyperlipidemie, dyslipidemie, anorexie
Psychiatrické poruchy	časté	úzkost, insomnie, poruchy spánku
	méně časté	stav zmatenosti, dezorientace, noční můry, nervozita, abnormální sny
Poruchy nervového systému	velmi časté	bolesti hlavy
	časté	periferní neuropatie, parestezie, hypestezie, amnézie, somnolence
	méně časté	křeč, synkopa, třes, hypersomnie, porucha pozornosti
Poruchy oka	časté	rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	méně časté	vertigo
Srdeční poruchy	časté	infarkt myokardu
	méně časté	fibrilace síní, angina pectoris
Cévní poruchy	časté	hypertenze
	vzácné	hemoragická cévní mozková příhoda ^a

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	časté	námahová dušnost
	méně časté	bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	průjem, nauzea
	časté	gastroesofageální reflux, zvracení, bolest břicha, abdominální distenze, flatulence, gastritida, zácpa, sucho v ústech, stomatitida, zvýšení hladiny lipázy, zvýšení hladiny amylázy v krvi
	méně časté	pankreatitida, hemateméze, říhání
Poruchy jater a žlučových cest	časté	zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), zvýšení aspartátaminotransferázy (AST)
	méně časté	hepatitida, steatóza jater, cytolytická hepatitida, hepatomegalie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	velmi časté	vyrážka
	časté	noční pocení, suchá kůže, svědění
	méně časté	angioneurotický edém ^a , otok obličeje, hyperhidróza
	vzácné	Stevens-Johnsonův syndrom ^a , erythema multiforme ^a
	velmi vzácné	toxická epidermální nekrolýza ^a , DRESS ^b
Poruchy ledvin a močových cest	časté	renální selhání, zvýšení hladiny kreatininu v krvi
Poruchy reprodukčního systému a prsu	méně časté	gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	únava
	méně časté	pomalé reakce

^a Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány v jiných klinických hodnoceních, než byly DUET-1 a DUET-2.

^b Tyto nežádoucí účinky byly zjištěny z postmarketingových zkušeností s etravirinem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vyrážka

Vyrážka byla nejčastě lehká až středně těžká, obecně makulární až makulopapulární nebo erytematózní, nejčastěji se vyskytovala ve druhém týdnu léčby, přičemž po 4. týdnu léčby nebyla častá. Vyrážka byla převážně omezující, a většinou se upravila během 1 až 2 týdnů pokračující léčby (viz bod 4.4). Incidence vyrážky byla ve studiích DUET v ramenech léčených etravirinem vyšší u žen než u mužů (vyrážka stupně ≥ 2 byla hlášena u 9/60 [15,0 %] žen v porovnání s 51/539 [9,5 %] u mužů; vysazení léčby v důsledku vyrážky bylo hlášeno u 3/60 [5,0 %] žen v porovnání s 10/539 [1,9 %] u mužů) (viz bod 4.4). Ohledně závažnosti nebo vysazení léčby kvůli vyrážce nebyl mezi pohlavími žádný rozdíl. Klinické údaje jsou omezené, přičemž zvýšené riziko kožních reakcí u pacientů s kožními reakcemi souvisejícími s NNRTI v anamnéze nelze vyloučit (viz bod 4.4).

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) u HIV infikovaných pacientů se závažnou imunodeficiencí se může objevit zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to zejména u pacientů s obecně uznávanými rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo dlouhodobou expozicí kombinované antiretrovirové léčbě. Frekvence výskytu není známa (viz bod 4.4).

Pediatrická populace (od 1 roku do méně než 18 let věku)

Hodnocení bezpečnosti u dětí a dospívajících je založeno na dvou jednoramenných studiích. PIANO (TMC125-C213) je hodnocení fáze II, ve kterém 101 již antiretrovirotky léčených pediatrických pacientů ve věku 6 let až méně než 18 let infikovaných HIV-1 dostávalo přípravek INTELENCE v kombinaci s jinými antiretrovirotky. TMC125-C234/IMPAACT P1090 je hodnocení fáze I/II, ve kterém 26 již antiretrovirotky léčených pediatrických pacientů ve věku 1 rok až méně než 6 let infikovaných HIV-1 dostávalo přípravek INTELENCE v kombinaci s jinými antiretrovirotky (viz bod 5.1).

Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u pediatrických pacientů byly v PIANO a TMC125-C234/IMPAACT P1090 srovnatelné s těmi, které byly hlášeny u dospělých. V PIANO byla vyrážka hlášena častěji u dívek než u chlapců [vyrážka stupně ≥ 2 byla hlášena u 13/64 (20,3 %) dívek oproti 2/37 (5,4 %) chlapců; přerušení léčby kvůli vyrážce bylo hlášeno u 4/64 (6,3 %) dívek oproti 0/37 (0 %) chlapců] (viz bod 4.4). Vyrážka byla většinou lehká nebo středně těžká, makulárního/papulózního typu, a vyskytovala se v druhém týdnu léčby. Vyrážka byla převážně omezující a většinou se upravila během 1 týdne pokračující léčby.

V peregistrační retrospektivní kohortové studii zaměřené na doložení dlouhodobého bezpečnostního profilu etravirinu u dětí a dospívajících infikovaných HIV-1 léčených etravirinem spolu s dalšími antiretrovirotky k léčbě infekce HIV-1 (N = 182) byl Stevens-Johnsonův syndrom hlášen s vyšší incidencí (1 %), než tomu bylo v klinických hodnoceních u dospělých (< 0,1 %).

Další zvláštní skupiny pacientů

Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a/nebo virem hepatitidy C

V souhrnné analýze hodnocení DUET-1 a DUET-2 byl výskyt jaterních změn vyšší u pacientů se současnou infekcí léčených etravirinem ve srovnání s pacienty se současnou infekcí ve skupině s placebem. INTELENCE je nutno u těchto pacientů používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

K symptomům předávkování etravirinem nejsou dostupné žádné údaje, ale je možné že nejčastěji se objevujícími příznaky budou nejčastěji hlášeny nežádoucí účinky etravirinu, tj. vyrážka, průjem, nauzea a bolest hlavy. Na léčbu předávkování etravirinem není specifické antidotum. Léčba předávkování přípravkem INTELENCE spočívá v obecných podpurných opatřeních, včetně monitorování vitálních

funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Vzhledem k tomu, že se etravirin silně váže na proteiny plazmy, je nepravděpodobné, že by dialýza vedla k významnému odstranění léčivé látky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AG04.

Mechanismus účinku

Etravirin je NNRTI viru lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1). Etravirin se váže přímo na reverzní transkriptázu (RT) a blokuje RNA-dependentní a DNA-dependentní DNA polymerázovou aktivitu tím, že naruší katalytické místo enzymu.

Antivirová aktivita *in vitro*

Etravirin působí proti divokému typu HIV-1 v T-buňkách a primárních buňkách s mediánem hodnoty EC_{50} v rozpětí od 0,9 do 5,5 nM. Etravirin vykazuje účinnost proti HIV-1 skupiny M (subtypy A, B, C, D, E, F a G) s hodnotami od 0,3 do 1,7 nM a proti HIV-1 skupiny O primárních izolátů s mediánem hodnot EC_{50} od 11,5 to 21,7 nM. Ačkoli etravirin vykazuje *in vitro* účinnost proti divokým typům HIV-2 se středními hodnotami EC_{50} v rozmezí od 5,7 do 7,2 μ M, léčba HIV-2 infekcí etravirinem se vzhledem k chybění klinických údajů nedoporučuje. Etravirin si zachovává účinnost proti kmenům HIV-1 rezistentním k nukleosidovým inhibitorům reverzní transkriptázy a/nebo inhibitorům proteázy. Navíc etravirin vykazuje násobnou změnu (FC) v $EC_{50} \leq 3$ proti 60 % ze 6 171 klinických izolátů rezistentních k NNRTI.

Rezistence

Účinnost etravirinu ve vztahu k rezistenci k NNRTI na počátku léčby byla analyzována hlavně u etravirinu podávaného v kombinaci s darunavirem/ritonavirem (DUET-1 a DUET-2). Potencované inhibitory proteázy jako jsou ritonavir/darunavir vykazují ve srovnání s ostatními antiretrovirovými skupinami vyšší odolnost k rezistenci. Hraniční hodnoty (breakpoints) pro sníženou účinnost u etravirinu (> 2 mutace spojené s etravirinem na počátku léčby, viz oddíl klinických výsledků) se objevují při podání etravirinu v kombinaci s potencovanými inhibitory proteázy. Tyto hranice citlivosti mohou být nižší u kombinované antiretrovirové léčby, která nezahrnuje potencované inhibitory proteázy.

V klinických hodnoceních III. fáze DUET-1 a DUET-2 nejčastěji vyvinuté mutace u pacientů s virologickým selháním v režimu obsahujícím etravirin byly typu V108I, V179F, V179I, Y181C a Y181I. Tyto mutace se obvykle objevily na pozadí mnohočetných mutací spojených s rezistencí na jiná NNRTI (RAMs). Ve všech dalších provedených klinických hodnoceních s etravirinem u HIV-1 infikovaných pacientů se nejčastěji objevily následující mutace: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C a H221Y.

Zkřížená rezistence

Po virologickém selhání léčebných režimů obsahujících etravirin se nedoporučuje léčit pacienty efavirenzem a/nebo nevirapinem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Již dříve léčení dospělí pacienti

Pivotní studie

Průkaz účinnosti etravirinu je založen na 48týdenních údajích ze 2 klinických hodnocení fáze III DUET-1 a DUET-2. Tato klinická hodnocení měla identické uspořádání a v obou byla pozorována podobná účinnost etravirinu. Následně uváděné výsledky jsou získány ze sloučených dat obou uvedených hodnocení.

Charakteristiky hodnocení

- Uspořádání: randomizovaná (1:1) dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná.
- Léčba: etravirin ve srovnání s placebem přidávaný k základní terapii (BR) zahrnující darunavir/ritonavir (DRV/rtv) a zkoušejícím vybraný N(t)RTI a s možností přidat enfuvirtid (ENF).
- Hlavní kritéria pro zařazení:
 - HIV-1 plazmatická virová nálož > 5 000 HIV-1 RNA kopií/ml při zařazování
 - 1 nebo více mutací spojených s rezistencí na NNRTI (RAM) při zařazování nebo na základě předchozí genotypické analýzy (tj. archivovaná rezistence)
 - 3 nebo více primárních PI mutací při zařazování
 - stabilní antiretrovirová léčba nejméně po dobu 8 týdnů.
- Stratifikace: Randomizace byla provedena na základě předpokládaného použití ENF v BR, předchozího používání darunaviru a stanovení virové nálože.
- Virologická odpověď byla definována jako dosažení a potvrzení nedetekovatelné virové nálože (< 50 HIV-1 RNA kopií/ml).

Souhrn výsledků účinnosti

Tabulka 4: DUET-1 a DUET-2 - sloučená 48týdenní data

	Etravirin + BR n = 599	Placebo + BR n = 604	Rozdíly v léčbě (95% CI)
<i>Základní charakteristiky</i>			
Medián plazmatické HIV-1 RNA	4,8 log ₁₀ kopií/ml	4,8 log ₁₀ kopií/ml	
Medián počtu CD4 buněk	99 x 10 ⁶ buněk/l	109 x 10 ⁶ buněk/l	
<i>Výsledky</i>			
Potvrzená nedetekovatelná virová nálož (< 50 HIV-1 RNA kopií/ml) ^a n (%)			
Celkem	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
Nikoli <i>de novo</i> ENF	254 (57,0 %)	147 (33,0 %)	23,9 % (17,6 %; 30,3 %) ^f
< 400 HIV-1 RNA kopií/ml ^a n (%)	428 (71,5 %)	286 (47,4 %)	24,1 % (18,7 %; 29,5 %) ^d
HIV-1 RNA log ₁₀ průměrná změna od výchozí hodnoty (log ₁₀ kopií/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c

Průměrná změna v počtu CD4 buněk od výchozí hodnoty (x 10 ⁶ /l) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Jakékoli potvrzené projevy choroby AIDS a/nebo úmrtí n (%)	35 (5,8 %)	59 (9,8 %)	-3,9 % (-6,9 %; -0,9 %) ^e

^a Zařazování podle TLOVR algoritmu (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response).

^b Nedokončení je považováno za selhání (NC = F).

^c Rozdíly v léčbě jsou vypočítány metodou nejmenších čtverců z modelu ANCOVA se zahrnutím stratifikačních faktorů. Hodnota P < 0,0001 pro průměrný pokles HIV-1 RNA; hodnota P = 0,0006 pro průměrnou změnu počtu CD4 buněk.

^d Interval spolehlivosti mezi pozorovanými rozdíly odpovědí; hodnota P < 0,0001 z logistického regresního modelu zahrnujícího stratifikační faktory.

^e Interval spolehlivosti mezi pozorovanými rozdíly odpovědí; hodnota P = 0,0408

^f Interval spolehlivosti mezi pozorovanými rozdíly odpovědí; hodnota P z CMH testu pro kontrolu stratifikačních faktorů = 0,0199 pro *de novo*, a < 0,0001 pro nikoli *de novo*.

Vzhledem k tomu, že se vyskytly významné interakce mezi léčbou a ENF, byla primární analýza udělána pro 2 ENF ramena (pacienti znovu užívající ENF nebo neužívající ENF oproti pacientům užívajícím ENF *de novo*). Souhrnná analýza ze 48. týdne hodnocení DUET-1 a DUET-2 prokázala, že výsledky ve skupině s etravirem jsou příznivější než u skupiny s placebem bez ohledu na to, zda byl ENF použit *de novo* (p = 0,0199) nebo nikoli (p < 0,0001). Výsledky této analýzy (data ze 48. týdne) pro obě ramena ENF jsou shrnuty v tabulce 4.

Klinického výstupu (definované nemoci AIDS a/nebo smrti) dosáhlo významně méně pacientů ve skupině s etravirem ve srovnání s placebem (p = 0,0408).

V tabulce 5 je uvedena analýza podskupin virologických odpovědí (definovaných jako virová nálož < 50 HIV-1 RNA kopií/ml) ve 48. týdně podle výchozí virologické nálože a výchozího počtu CD4 buněk (sloučené údaje hodnocení DUET).

Tabulka 5: DUET 1 a DUET 2 - sloučená dat

Podskupiny	Procento pacientů s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml v týdnu 48	
	Etravirin + BR n = 599	Placebo + BR n = 604
Výchozí hodnota HIV-1 RNA < 30 000 kopií/ml	75,8 %	55,7 %
≥ 30 000 a < 100 000 kopií/ml	61,2 %	38,5 %
≥ 100 000 kopií/ml	49,1 %	28,1 %
Výchozí hodnota počtu 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: Zařazování podle TLOVR algoritmu (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response)

Výchozí genotyp nebo fenotyp a výsledky virologických analýz

V hodnoceních DUET-1 a DUET-2 byla na začátku přítomnost 3 nebo více následujících mutací: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A a G190S (mutace spojené s rezistencí na etravirin) spojena s poklesem virologické odpovědi na etravirin (viz tabulka 6).

Tyto individuální mutace se objevily v přítomnosti mutací spojených s rezistencí na jiná NNRTI. Mutace V179F nebyla nikdy přítomna bez mutace Y181C.

Závěry týkající se relevance jednotlivých mutací nebo mutačních profilů jsou předmětem změny související s dalšími údaji a doporučuje se vždy konzultovat současný systém interpretace analýzy výsledků testů rezistence.

Tabulka 6: Procento pacientů s < 50 HIV-1 RNA kopií/ml v týdnu 48 ve srovnání s výchozím počtem mutací spojených s rezistencí na etravirin s vyloučením populace nevírového selhání sloučených dat studií DUET-1 a DUET-2

Výchozí počet mutací spojených s rezistencí na etravirin *	Skupiny léčené etravirinem n = 549	
	Znovu užívající/neužívající ENF	de novo ENF
Celkový počet	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 dostávající placebo N = 569	
Celkový počet	37,1 % (147/396)	64,1 % (93/145)

* Mutace spojené s rezistencí na etravirin = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S
Poznámka: všichni pacienti v hodnocení DUET byli léčeni základním režimem sestávajícím z darunaviru/rtv a zkoušejícím vybraným NRTI a s možností přidat enfuvirtid.

Přítomnost samostatné K103N, což byla počáteční nejvíce převládající mutace spojená s rezistencí na NNRTI v klinických hodnoceních DUET-1 a DUET-2, nebyla identifikována jako mutace, která je spojena s rezistencí k etravirinu. Navíc přítomnost této samostatné mutace neovlivnila výsledek ve skupině dostávající etravirin. Pro vyhodnocení vlivu K103N ve spojení s dalšími mutacemi spojenými s rezistencí k NNRTI jsou potřebné další údaje.

Údaje z hodnocení DUET ukazují, že násobné změny (fold change = FC) v EC₅₀ k etravirinu na začátku léčby byly prediktivním faktorem virologické odpovědi s postupně se snižujícími odpověďmi pozorovanými nad FC 3 a FC 13.

Podskupiny FC jsou založeny na výběru populace pacientů v DUET-1 a DUET-2 a nerepresentují definitivní klinické hranice citlivosti na etravirin.

Předběžné přímé srovnání s inhibitorem proteázy u pacientů dříve neléčených inhibitory proteázy (Protease Inhibitor naïve patients) (hodnocení TMC125-C227)

TMC125-C227 byla předběžným randomizovaným aktivně kontrolovaným otevřeným klinickým hodnocením, které sledovalo účinnost a bezpečnost etravirinu v léčebném režimu, který není schválen pro současnou indikaci. V klinickém hodnocení TMC125-C227 byl etravirin (N = 59) podáván se 2 NRTI, které byly vybrány zkoušejícím (tj. bez ritonavirem potencovaných PI), a srovnáván se zkoušejícím vybranou kombinací PI s 2 NRTI (N = 57). Populace v hodnocení zahrnovala pacienty dříve neléčené (naïve) PI a pacienty dříve léčené NNRTI s prokázanou rezistencí na NNRTI.

Ve 12. týdnu byla virologická odpověď větší v kontrolní skupině léčené PI (-2,2 log₁₀ kopií/ml od výchozí hodnoty; n = 53) ve srovnání se skupinou, které byl podáván etravirin (-1.4 log₁₀ kopií/ml od výchozí hodnoty; n = 40). Rozdíl mezi léčenými skupinami byl statisticky signifikantní.

Na základě výsledků tohoto hodnocení se etravirin nedoporučuje používat v kombinaci s N(t)RTI, ale jen u pacientů s virologickým selháním při použití léčebných režimů s NNRTI a N(t)RTI.

Pediatrická populace

Již dříve léčení pediatrických pacientů (ve věku 6 až méně než 18 let)

PIANO je klinické hodnocení fáze II s jedním ramenem hodnotící farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost etravirinu u 101 pediatrických pacientů infikovaných HIV-1, již dříve léčených antiretrovirovými léky ve věku 6 až méně než 18 let a s tělesnou hmotností alespoň 16 kg. Klinické hodnocení zahrnovalo pacienty na stabilním, ale virologicky selhávajícím antiretrovirovém léčebném režimu s potvrzenou HIV-1 RNA virovou náloží ≥ 500 kopií/ml. Při screeningu byla požadována citlivost viru na etravirin.

Medián výchozí HIV-1 RNA v plazmě byl $3.9 \log_{10}$ kopií/ml a medián výchozího počtu CD4 buněk byl 385×10^6 buněk/l.

Tabulka 7: Virologické odpovědi (ITT - TLOVR), změna od výchozího stavu \log_{10} virové nálože (NC = F) a změna od výchozího stavu procenta CD4 buněk a jejich počtu (NC = F) ve 24. týdnu studie TMC125-C213 a spojených studií DUET

Hodnocení Věk při screeningu Skupina léčby	TMC125-C213 3 6 až < 12 let ETR n = 41	TMC125-C213 12 až < 18 let ETR n = 60	TMC125-C213 6 až < 18 let ETR n = 101	Souhrn hodnocení DUET ≥ 18 let ETR n = 599
Virologické parametry				
Virová nálož < 50 kopií/ml ve 24. týdnu, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Virová nálož < 400 kopií/ml ve 24. týdnu, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
$\geq 1 \log_{10}$ snížení od výchozího stavu ve 24. týdnu, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Změna od výchozího stavu v \log_{10} virové nálože (kopie/ml) ve 24. týdnu, průměr (SE) a medián (rozpět)	-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 parametry				
Změna od výchozího stavu v počtu CD4 buněk ($\times 10^6$ buněk/l), průměr (SE) a medián (rozpět)	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)
Změna od výchozího stavu v procentu CD4 buněk, medián (rozpět)	4 % (-9; 20)	3 % (-4; 14)	4 % (-9; 20)	3 % (-7; 23)

N = počet pacientů s údaji; n = počet pozorování.

Ve 48. týdnu mělo 53,5 % všech pediatrických pacientů potvrzenou nedetekovatelnou virovou nálož 50 HIV-1 RNA kopií/ml podle algoritmu TLOVR. Podíl pediatrických pacientů s < 400 HIV-1RNA kopií/ml byl 63,4 %. Průměrná změna HIV-1 RNA v plazmě od výchozí hodnoty byla do 48. týdne -1,53 log₁₀ kopií/ml a průměrný vzestup počtu CD4 buněk od výchozí hodnoty byl 156x 10⁶ buněk/l.

Již léčení pediatrických pacientů (1 rok až méně než 6 let)

Studie TMC125-C234/IMPAACT P1090 je studie fáze I/II hodnotící farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost přípravku INTELENCE u 20 antiretrovirotiky již léčených pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 2 až méně než 6 let (kohorta I) a 6 antiretrovirotiky již léčených pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 1 rok až méně než 2 roky (kohorta II). Do kohorty III (≥ 2 měsíce až < 1 rok) nebyli zařazeni žádní pacienti. Do této studie byli zařazeni pacienti s antiretrovirovou léčbou virologicky selhávající po dobu nejméně 8 týdnů nebo s léčbou přerušenu na nejméně 4 týdny s virologickým selháním retrovirového režimu v anamnéze, u nichž byla potvrzena plasmatická virová nálož RNA HIV-1 vyšší než 1 000 kopií/ml a u nichž při screeningu nebyla prokázána fenotypová rezistence na etravirin.

Tabulka 8 shrnuje výsledky virologické odpovědi ve studii TMC125-C234/IMPAACT P1090.

Tabulka 8: Virologické odpovědi (ITT-FDA Snapshot*) ve 48. týdnu ve studii TMC125-C234/IMPAACT P1090

	Kohorta I ≥ 2 roky až <6 let (n = 20)	Kohorta II ≥ 1 až <2 roky (n = 6)
Výchozí hodnoty		
Plasmatická RNA HIV-1	4,4 log ₁₀ kopií/ml	4,4 log ₁₀ kopií/ml
Medián počtu buněk CD4+ Medián výchozích hodnot CD4+ v procentech	817,5 × 10 ⁶ buněk/l (27,6 %)	1 491,5 × 10 ⁶ buněk/l (26,9 %)
48. týden		
Virologická odpověď (plasmatická virová nálož <400 kopií RNA HIV-1/ml)	16/20 (80,0 %)	1/6 (16,7 %)
Medián změny od výchozích hodnot plasmatické RNA HIV-1 do 48. týdne	-2,31 log ₁₀ kopií/ml	-0,665 log ₁₀ kopií/ml
Medián změny od výchozích hodnot počtu CD4+	298,5 × 10 ⁶ buněk/l (5,15 %)	0 × 10 ⁶ buněk/l (-2,2 %)

N=počet subjektů v léčebné skupině.

* Přístup spočívající v hodnocení všech zařazených pacientů metodou Snapshot dle FDA (Intent-to-treat-FDA Snapshot).

Analýzy podskupin ukázaly, že u subjektů ve věku 2 roky až méně než 6 let byla virologická odpověď [RNA HIV < 400 kopií/ml] 100,0 % [6/6] u subjektů, které polykaly tabletu s etravirinem celou, 100 % [4/4] u subjektů, které užívaly kombinaci jak etravirinu dispergovaného v tekutině, tak celých tablet s etravirinem, a 60 % [6/10] u subjektů, které užívaly etravirin dispergovaný v tekutině. Ze 4 subjektů, které virologickou odpověď nevykázaly a které užívaly etravirin dispergovaný v tekutině, 3 vykázaly virologické selhání a měly problémy s adherencí, a jeden léčbu vysadil před 48. týdnem z bezpečnostních důvodů.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky klinických hodnocení s přípravkem INTELENCE u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u infekcí virem

lidské imunodeficienci v souladu s plánem pediatrického výzkumu (PIP), ve schválené indikaci (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Těhotenství a období po porodu

Etravirin (200 mg dvakrát denně) hodnocený v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky v klinickém hodnocení u 15 těhotných žen v druhém a třetím trimestru těhotenství nebo po porodu ukázala, že expozice celkového etravirinu byla obecně vyšší v těhotenství než po porodu a nižší v případě expozice nevázaného etravirinu (viz bod 5.2). V tomto klinickém hodnocení nedošlo k novým klinicky relevantním bezpečnostním nálezům pro matku nebo novorozence.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti etravirinu byly hodnoceny u zdravých dospělých jedinců a u dříve léčených HIV-1 infikovaných dospělých a pediatrických pacientů. Expozice etravirinu byla nižší (35 – 50 %) u pacientů infikovaných HIV-1 než u zdravých jedinců.

Tabulka 9: Farmakokinetické parametry populace u etravirinu v dávce 200 mg dvakrát denně u dospělých pacientů nakažených HIV-1 (integrované údaje z hodnocení fáze III ve 48. týdnu)*

Parametr	Etravirin 200 mg dvakrát denně n = 575
AUC _{12h} (ng•h/ml)	
Geometrický průměr ± standardní odchylka	4 522 ± 4 710
Medián (rozpětí)	4 380 (458 – 59 084)
C _{0h} (ng/ml)	
Geometrický průměr ± standardní odchylka	297 ± 391
Medián (rozpětí)	298 (2 – 4 852)

* Všichni pacienti nakažení HIV-1 zahrnutí do klinických hodnocení fáze III dostávali darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně jako součást základního režimu. Z tohoto důvodu se farmakokinetické parametry uvedené v tabulce, vztahují k hodnotám etravirinu při jeho společném podání s darunavirem/ritonavirem.

Poznámka: Medián upravené proteinové vazby EC₅₀ pro MT4 buňky infikované HIV-1/IIIB *in vitro* = 4 ng/ml.

Absorpce

Intravenózní léková forma etravirinu není k dispozici, proto není absolutní biologická dostupnost etravirinu známa. Po perorálním podání s jídlem je obvykle dosaženo maximální koncentrace etravirinu v plazmě v průběhu 4 hodin.

U zdravých jedinců není absorpce etravirinu ovlivněna souběžným perorálním podáváním ranitidinu nebo omeprazolu, léčivých přípravků, které zvyšují pH žaludku.

Vliv potravy na absorpci

Systémová expozice (AUC) etravirinu byla snížena přibližně o 50 %, když byl etravirin podáván nalačno, ve srovnání s podáním po jídle. Proto musí být INTELENCE užíván po jídle.

Distribuce

Za podmínek *in vitro* je etravirin vázán přibližně z 99,9 % na proteiny plazmy, především na albumin (99,6 %) a α 1-kyselý glykoprotein (97,66 % - 99,02 %). Distribuce do jiných kompartmentů než do plazmy (např. cerebrospinálního moku, sekretů genitálního traktu) nebyla u lidí hodnocena.

Biotransformace

Experimenty s lidskými jaterními mikrozomy (HLM) *in vitro* naznačují, že je etravirin převážně metabolizován oxidací jaterním systémem cytochromu CYP450 (CYP3A) a v menším rozsahu CYP2C, následně pak glukuronidací.

Eliminace z organismu

Po aplikaci radioaktivně značeného ¹⁴C-etvirinu bylo ve stolici nalezeno 93,7 % a v moči 1,2 % aplikované dávky ¹⁴C-etvirinu. Ve stolici bylo nalezeno 81,2 % až 86,4 % podané dávky ve formě nezměněného etvirinu. Ve stolici nalezený nezměněný etvirin je pravděpodobně neabsorbovaný přípravek. V moči nebyl nezměněný etvirin detekován. Terminální vylučovací poločas etvirinu byl přibližně 30 - 40 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace (ve věku 1 rok až méně než 18 let)

Farmakokinetika etvirinu u 122 pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku od 1 roku do méně než 18 let ukázala, že podání dávek založených na tělesné hmotnosti vede k expozicím etvirinu srovnatelným s expozicemi u dospělých dostávajících etvirin v dávce 200 mg dvakrát denně (viz body 4.2 a 5.2). Populační farmakokinetické parametry etvirinu AUC_{12h} a C_{0h} jsou uvedeny v tabulce níže.

Tabulka 10: Farmakokinetické parametry etvirinu u již léčených pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 1 rok až méně než 18 let (TMC125-C234/IMPACT P1090 [analýza po 48 týdnech, intenzivní farmakokinetika] a PIANO [analýza po 48 týdnech, populační farmakokinetika])

Věkové rozmezí (roky)	≥ 1 rok až < 2 roky (Kohorta II)	≥ 2 roky až < 6 let (Kohorta I)	6 let až < 18 let
Parametr	Etravirin n = 6	Etravirin n = 15	Etravirin n = 101
AUC _{12h} (ng•h/ml)			
Geometrický průměr ± standardní odchylka	3 328 ± 3 138	3 824 ± 3 613	3 729 ± 4 305
Medián (rozpětí)	3 390 (1 148 – 9 989)	3 709 (1 221 – 12 999)	4 560 (62 - 28 865)
C _{0h} (ng/ml)			
Geometrický průměr ± standardní odchylka	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
Medián (rozmezí)	147 (0 ^a - 503)	180 (54 - 908)	287 (2 - 2 276)

^a Jeden subjekt v kohortě II v rámci intenzivní návštěvy PK měl koncentrace etvirinu před dávkou pod detekčním limitem.

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza u HIV infikovaných pacientů ukázala, že se farmakokinetika etvirinu významně neliší v hodnoceném věkovém rozmezí (18 až 77 roků), 6 jedinců bylo ve věku 65 let nebo starších (viz body 4.2 a 4.4).

Pohlaví

Mezi muži a ženami nebyly pozorovány žádné signifikantní rozdíly ve farmakokinetice. Do studie byl zařazen omezený počet žen.

Rasa

Populační farmakokinetická analýza etravirinu u HIV infikovaných pacientů neukázala patrné rozdíly v expozici etravirinu mezi bělošskou, hispánskou a černou rasou. U jiných ras nebyla farmakokinetika dostatečně hodnocena.

Porucha funkce jater

Etravirin je primárně metabolizován a vylučován játry. Ve studii srovnávající 8 pacientů s lehkou (Child-Pugh Class A) poruchou funkce jater s 8 srovnatelnými kontrolními pacienty a 8 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class B) s 8 srovnatelnými kontrolními pacienty nebyla farmakokinetická dispozice etravirinu po opakovaném podání u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater ovlivněna. Koncentrace nenávané látky však nebyly stanoveny. Lze očekávat zvýšenou expozici nenávané látky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování, avšak doporučuje se opatrnost. INTELENCE nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class C), a proto se jeho podávání těmto pacientům nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.4).

Souběžná infekce virem hepatitidy B a/nebo virem hepatitidy C

Populační farmakokinetická analýza hodnocení DUET-1 a DUET-2 ukázala sníženou clearance (potenciálně vedoucí ke zvýšené expozici a změně bezpečnostního profilu) etravirinu u pacientů infikovaných současně HIV-1 a virem hepatitidy B a/nebo C. Na základě omezených dostupných údajů u pacientů infikovaných současně virem hepatitidy B a/nebo C je nutno při podávání přípravku INTELENCE těmto pacientům věnovat zvýšenou pozornost (viz body 4.4 a 4.8).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla farmakokinetika etravirinu studována. Výsledky ze studie s radioaktivně značeným ¹⁴C-etvirinem ukázaly, že je močí vyloučeno < 1,2 % podané dávky. V moči nebyl nalezen žádný nezměněný léčivý přípravek, takže může být očekáván minimální dopad postižení ledvin na vylučování etravirinu. Vzhledem k tomu, že se etravirin silně váže na proteiny plazmy, je nepravděpodobné, že by byl významnou měrou odstraněn hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou (viz bod 4.2).

Těhotenství a období po porodu

Klinické hodnocení TMC114HIV3015 u 15 těhotných žen v druhém a třetím trimestru těhotenství nebo po porodu hodnotila etravirin v dávce 200 mg dvakrát denně v kombinaci s jinými antiretrovirými léčivými přípravky. Expozice celkového etravirinu po podání 200 mg dvakrát denně jako součást antiretrovirové léčby byla obecně vyšší během těhotenství než po porodu (viz tabulka 11). Rozdíly byly méně výrazné pro expozici nevázaného etravirinu.

U žen užívajících 200 mg etravirinu dvakrát denně byly zjištěny vyšší průměrné hodnoty C_{max} , AUC_{12h} a C_{min} v těhotenství než po porodu. V průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství byly průměrné hodnoty těchto parametrů srovnatelné.

Tabulka 11: Farmakokinetická data celkového etravirinu po podání 200 mg etravirinu dvakrát denně jako součást antiretrovirové léčby během druhého a třetího trimestru těhotenství a po porodu.

Farmakokinetika etravirinu průměr ± SD (medián)	200 mg etravirinu dvakrát denně po porodu n = 10	200 mg etravirinu dvakrát denně v druhém trimestru n = 13	200 mg etravirinu dvakrát denně ve třetím trimestru 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 pro AUC_{12h}

Hodnoty C_{min}, C_{max} a AUC_{12h} celkového etravirinu byly porovnávány mezi sebou u každého subjektu hodnocení v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství a dále po porodu. V rámci tohoto intraindividuálního srovnávání byly hodnoty C_{min}, C_{max} a AUC_{12h} celkového etravirinu -1,2krát;-1,4krát a -1,4krát vyšší ve druhém trimestru těhotenství než po porodu a -1,1krát;-1,4krát a -1,2krát vyšší ve třetím trimestru těhotenství než po porodu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie s etravirinem byly provedeny na myších, potkanech, králících a psech. U myší byla jako klíčový cílový orgán identifikována játra a koagulační systém. Hemoragické kardiomyopatie byly pozorovány pouze u myších samců a byly považovány za sekundární nález závažné koagulopatie zprostředkované vitamínem K. U potkanů byly jako klíčové cílové orgány identifikovány játra, štítná žláza a koagulační systém. Expozice u myší byla ekvivalentní s expozicí u lidí, zatímco u potkanů byla nižší, než je klinická expozice při doporučené dávce. U psů byly, při expozici přibližně 8krát vyšší než je expozice u lidí při doporučené dávce (200 mg dvakrát denně), pozorovány změny na játrech a žlučníku.

Ve studii provedené u potkanů při expozičních hladinách, které jsou ekvivalentní s lidskými při klinicky doporučené dávce, nebyl pozorován vliv na páření nebo fertilitu. Při expozicích, které byly při klinicky doporučené dávce ekvivalentní s lidskými, nebyl u potkanů a králíků nalezen teratogenní účinek etravirinu. Etravirin neměl, při expozicích ekvivalentních doporučeným klinickým dávkám, vliv na potomstvo při kojení ani po odstavení.

Etravirin nebyl kancerogenní u potkanů a samců myší. U samic myší byl pozorován zvýšený výskyt hepatocelulárních adenomů a karcinomů. Pozorované hepatocelulární nálezy u samic myší se obecně považují za specifické pro hlodavce, spojené s indukcí jaterních enzymů, a s omezeným významem pro člověka. Při nejvyšších zkoušených dávkách byly systémové expozice (založené na AUC) etravirinu 0,6násobné (u myší) a 0,2 až 0,7násobné (u potkanů) ve srovnání s expozicemi u lidí při doporučené terapeutické dávce (200 mg dvakrát denně).

Studie s etravirinem *in vitro* a *in vivo* neodhalily mutagenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

INTELENCE 25 mg tablety

Hypromelosa
Mikrokrytalická celuloza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát
Monohydrát laktosy

INTELENCE 100 mg tablety

Hypromelosa
Mikrokrytalická celuloza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát
Monohydrát laktosy

INTELENCE 200 mg tablety

Hypromelosa
Silicifikovaná mikrokrytalická celuloza
Mikrokrytalická celuloza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

INTELENCE 25 mg tablety

2 roky.
8 týdnů po otevření lahvičky.

INTELENCE 100 mg tablety

2 roky.

INTELENCE 200 mg tablety

2 roky.
6 týdnů po otevření lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původní dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Neodstraňujte sáčky s vysoušedlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

INTELENCE 25 mg tablety

Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) obsahující 120 tablet a 2 sáčky s vysoušedlem uzavřená polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem. Jedna krabička obsahuje jednu lahvičku.

INTELENCE 100 mg tablety

Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) obsahující 120 tablet a 3 sáčky s vysoušedlem uzavřená polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem. Jedna krabička obsahuje jednu lahvičku.

INTELENCE 200 mg tablety

Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) obsahující 60 tablet a 3 sáčky s vysoušedlem uzavřená polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem. Jedna krabička obsahuje jednu lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pacienti, kteří nejsou schopni spolknout celou tabletu(y), mohou tabletu(y) rozpustit ve sklenici vody. Pacienty je nutno poučit, aby postupovali, jak je uvedeno dále:

- dát tabletu(y) do 5 ml (1 čajová lžička) vody nebo alespoň tolika tekutiny, aby byl veškerý léčivý přípravek ponořen,
- dobře promíchat, dokud se tekutina mléčně nezakalí,
- je-li to nutné, přidat další vodu nebo alternativně pomerančový džus nebo mléko (pacienti nesmějí dát tablety do pomerančového džusu nebo mléka, aniž by nejdříve přidali vodu),
- okamžitě vypít,
- vypláchnout sklenici několikrát vodou, pomerančovým džusem nebo mlékem a veškerou tekutinu po vypláchnutí vypít, aby bylo zaručeno, že pacient dostane celou dávku.

Tableta (tablety) přípravku INTELENCE dispergovaná (dispergované) v tekutině se musí užít před jinými tekutinami s antiretrovirovými, které je třeba užívat současně.

Pacienta a osobu o něj pečující je nutno poučit, aby se obrátil(a) na předepisujícího lékaře, pokud není schopen spolknout celou dávku, pokud se disperguje v tekutině (viz bod 4.4).

Nesměji se používat teplé (> 40 °C) nápoje nebo nápoje sycené oxidem uhličitým.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. srpna 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 23. srpna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>