

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INTELENCE, 25 mg, tabletki
INTELENCE, 100 mg, tabletki
INTELENCE, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

INTELENCE, 25 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 25 mg etrawiryny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką zawiera 40 mg laktozy (jednowodnej).

Każda tabletką zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) i uznaje się ją za „wolną od sodu”.

INTELENCE, 100 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 100 mg etrawiryny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką zawiera 160 mg laktozy (jednowodnej).

Każda tabletką zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) i uznaje się ją za „wolną od sodu”.

INTELENCE, 200 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 200 mg etrawiryny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) i uznaje się ją za „wolną od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

INTELENCE, 25 mg, tabletki

Tabletka

Biała lub prawie biała, owalna tabletką z linią podziału, z wytłoczonym napisem „TMC” na jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

INTELENCE, 100 mg, tabletki

Tabletka

Biała lub prawie biała, owalna tabletką, z wytłoczonym napisem „T125” na jednej stronie i „100” na drugiej stronie.

INTELENCE, 200 mg, tabletki

Tabletka

Biała lub prawie biała, dwuwypukła podłużna tabletką, z wytłoczonym napisem „T200” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt INTELENCE, stosowany w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy i innymi lekami przeciwretrowirusowymi, wskazany jest do leczenia zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów, wcześniej leczonych lekami o działaniu przeciwretrowirusowym oraz u wcześniej leczonych lekami o działaniu przeciwretrowirusowym dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza, specjalistę, doświadczonego w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Dawkowanie

Produkt INTELENCE należy zawsze stosować w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi.

Dorośli

Zalecana dawka etrawiryny u dorosłych wynosi 200 mg (jedna tabletką 200 mg lub dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę, podawana doustnie po posiłku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 lat do mniej niż 18 lat)

Zalecana dawka etrawiryny u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 lat do mniej niż 18 lat i masie ciała co najmniej 10 kg) zależy od masy ciała (patrz poniższa tabela). Tabletkę (tabletki) INTELENCE należy przyjmować doustnie, po posiłku (patrz punkt 5.2).

Tabela 1: Zalecane dawki etrawiryny dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do mniej niż 18 lat

Masa ciała	Dawka	Tabletki
≥ 10 do < 20 kg	100 mg dwa razy na dobę	cztery tabletki 25 mg dwa razy na dobę lub jedna tabletką 100 mg dwa razy na dobę
≥ 20 do < 25 kg	125 mg dwa razy na dobę	pięć tabletek 25 mg dwa razy na dobę lub jedna tabletką 100 mg i jedna tabletką 25 mg dwa razy na dobę
≥ 25 do < 30 kg	150 mg dwa razy na dobę	sześć tabletek 25 mg dwa razy na dobę lub jedna tabletką 100 mg i dwie tabletki 25 mg dwa razy na dobę
≥ 30 kg	200 mg dwa razy na dobę	osiem tabletek 25 mg dwa razy na dobę lub dwie tabletki 100 mg dwa razy na dobę lub jedna tabletką 200 mg dwa razy na dobę

Pominięcie dawki

Pacjenta należy poinformować, że jeśli od pominięcia jednej dawki produktu INTELENCE upłynęło nie więcej niż 6 godzin, konieczne jest przyjęcie przepisanej dawki po posiłku tak szybko, jak to możliwe, a następnie należy przyjąć kolejną dawkę według dotychczasowego schematu. Jeśli upłynęło więcej niż 6 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty w ciągu 4 godzin od przyjęcia leku, należy tak szybko jak to możliwe przyjąć jeszcze jedną dawkę produktu leczniczego INTELENCE po posiłku. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po 4 godzinach od przyjęcia leku, nie ma potrzeby przyjmowania jeszcze jednej dawki, aż do czasu przyjęcia następnej zaplanowanej dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania produktu INTELENCE u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2) są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej populacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie proponuje się modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim lub umiarkowanym (klasa A lub B wg skali Child-Pugh); INTELENCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki etrawiryny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh). Z tego powodu produkt INTELENCE nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci (w wieku poniżej 2 lat)

Produktu INTELENCE nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane dotyczące dzieci w wieku od 1 do 2 lat zostały opisane w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 i sugerują, że korzyści nie przewyższają ryzyka w tej grupie wiekowej. Brak danych dla dzieci w wieku poniżej 1 roku.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Należy poinstruować pacjentów, by połkali całe tabletki popijając płynem, np. wodą. Pacjenci, którzy nie mogą połknąć tabletek w całości, mogą rozpuścić je w szklance wody (patrz punkt 4.4).

Instrukcje rozpuszczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie z elbaswirem/grazoprewirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Optymalne leczenie polega na stosowaniu produktu INTELENCE w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwtretowirusowym, działającymi na wirusa pacjenta (patrz punkt 5.1).

U pacjentów ze szczepami wirusowymi zawierającymi 3 lub więcej spośród następujących mutacji: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V i G190A/S (patrz punkt 5.1) obserwowano zmniejszoną odpowiedź wirusologiczną na etrawirynę.

Wnioski dotyczące znaczenia poszczególnych mutacji lub wzorów mutacji podlegają zmianie w miarę napływania dodatkowych danych i zaleca się zawsze konsultować obecne systemy interpretacji w celu analizy wyników badań oporności.

Nie są dostępne dane inne niż dotyczące interakcji między lekami (patrz punkt 4.5) w przypadku stosowania skojarzonego etrawiryny z raltegrawirem lub marawirokiem.

Ciężkie odczyny skórne i reakcje nadwrażliwości

Odnotowano przypadki wystąpienia ciężkich odczynów skórnych u pacjentów stosujących etrawirynę. W badaniach klinicznych występowało zespołu Stevensa-Johnsona i rumienia wielopostaciowego

notowano rzadko (<0,1%). Jeśli wystąpią ciężkie odczyny skórne, należy przerwać leczenie produktem INTELENCE.

Dane kliniczne są ograniczone i nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka reakcji skórnych u pacjentów ze skórnymi reakcjami, związanymi z NNRTI w wywiadzie. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów, szczególnie jeśli w przeszłości występowała ciężka reakcja skórna na lek.

Podczas stosowania etrawiryny odnotowano także przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym wysypkę polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) oraz martwicę toksyczno-rozplywną naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*), niekiedy prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8). Zespół DRESS charakteryzuje się wysypką, gorączką, eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (w tym między innymi ciężką wysypką, wysypką z gorączką, ogólnym złym samopoczuciem, uczuciem znużenia, bólem mięśni lub stawów, pęcherzami, zmianami w błonie śluzowej jamy ustnej, zapaleniem spojówek, zapaleniem wątroby i eozynofilią). Czas do ujawnienia się objawów wynosi około 3-6 tygodni, a rokowanie w większości przypadków jest pomyślnie po przerwaniu leczenia i wdrożeniu terapii kortykosteroidami.

Pacjenta należy poinformować, aby skontaktował się z lekarzem, jeśli wystąpi ciężka wysypka lub reakcja nadwrażliwości.

Pacjent, u którego podczas terapii rozpoznano reakcję nadwrażliwości, powinien natychmiast przerwać stosowanie produktu INTELENCE.

Opóźnienie odstawienia produktu INTELENCE po wystąpieniu ciężkiej wysypki może prowadzić do wystąpienia reakcji zagrażającej życiu.

U pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu reakcji nadwrażliwości, nie należy wznawiać terapii produktem INTELENCE.

Wysypka

Zgłaszano przypadki wysypki podczas stosowania etrawiryny. Wysypka miała najczęściej lekkie lub umiarkowane nasilenie, pojawiała się w drugim tygodniu leczenia, a po czwartym tygodniu występowała niezbyt często. Wysypka zwykle samoistnie ustępowała w ciągu 1-2 tygodni podczas trwającej terapii. Przepisując produkt INTELENCE kobietom, lekarz powinien być świadomy, że częstość występowania wysypki była większa u kobiet (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

W przypadku dzieci, które nie mogą połykać tabletek w całości, tabletki (tabletki) może być rozproszona w płynie. Należy to wziąć pod uwagę tylko wtedy, gdy istnieje prawdopodobieństwo, że dziecko zażyje całą dawkę tabletki (tabletek) w płynie (patrz punkty 4.2 i 6.6). Należy zwrócić uwagę dziecku i jego opiekunowi, że istotne znaczenie ma przyjęcie całej dawki, aby uniknąć za małej ekspozycji i braku odpowiedzi wirusologicznej. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy dziecko przyjmie całą dawkę tabletki (tabletek) rozproszonych w płynie, należy rozważyć leczenie innym produktem przeciwretrowirusowym.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone: w badaniach klinicznych 3 fazy 6 pacjentom w wieku 65 lat lub starszym oraz 53 pacjentom w wieku 56-64 lat podawano etrawirynę. Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów w wieku >55 lat były podobne do obserwowanych u pacjentów młodszych (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciąża

Ze względu na zwiększoną ekspozycję na etrawirynę podczas ciąży, należy zachować ostrożność u tych ciężarnych pacjentek, u których konieczne jest stosowanie dodatkowych produktów leczniczych lub występują u nich choroby współistniejące, mogące dodatkowo zwiększać ekspozycję na etrawirynę.

Pacjenci ze współistniejącymi chorobami

Zaburzenia czynności wątroby

Etrawiryna jest metabolizowana oraz eliminowana przede wszystkim przez wątrobę i wykazuje wysoki stopień wiązania z białkami osocza. Można spodziewać się wpływu narażenia na niezwiązany lek (nie zostało to jeszcze zbadane), dlatego też zaleca się ostrożność u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Etrawiryna nie została przebadana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) i dlatego jej stosowanie nie jest zalecane w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Równoczesne zakażenie wirusem HBV (wirusowe zapalenie wątroby typu B) lub HCV (wirusowe zapalenie wątroby typu C)

Ze względu na ograniczone dostępne dane należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem wątroby, wywołanym wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Nie można wykluczyć możliwości podwyższonego ryzyka zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zazwyczaj tego typu reakcje obserwowano w okresie pierwszych tygodni lub miesięcy po rozpoczęciu CART. Przykłady takiej reakcji to: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia wywołane prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badań i zastosowania, w razie konieczności, odpowiedniego leczenia.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.8).

Martwica kości

Chociaż uważa się, że etiologia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, intensywną immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą, spowodowaną przez HIV i (lub) długotrwałe, skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe (CART). Należy zalecić pacjentom kontakt z lekarzem, jeżeli cierpią na bóle stawów, sztywność lub trudności w poruszaniu się.

Interakcje z produktami leczniczymi

Nie zaleca się łączenia etrawiryny z typranawirem lub rytonawirem, ze względu na wyraźne interakcje farmakokinetyczne (76% zmniejszenie pola pod krzywą AUC etrawiryny), mogące w sposób znaczący zaburzyć odpowiedź wirusologiczną na etrawirynę.

Nie zaleca się skojarzonego podawania etrawiryny z daklataswirem, atazanawirem/kobicystatem lub darunawirem/kobicystatem (patrz punkt 4.5).

Więcej informacji dotyczących interakcji z innymi lekami, patrz punkt 4.5.

Nietolerancja laktozy i niedobór laktazy

INTELENCE 25 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 40 mg laktozy jednowodnej. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

INTELENCE 100 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 160 mg laktozy jednowodnej. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, które wpływają na stopień narażenia na etrawirynę

Etrawiryna jest metabolizowana przez CYP3A4, CYP2C9 oraz CYP2C19, a powstałe metabolity ulegają glukuronidacji z udziałem urydylodifosfoglukuronozylotransferazy (UDPGT). Produkty lecznicze, które indukują CYP3A4, CYP2C9 lub CYP2C19, mogą wpływać na zwiększenie klirensu etrawiryny, przez co jej stężenie w osoczu krwi ulega zmniejszeniu. Podawanie etrawiryny w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które hamują CYP3A4, CYP2C9 lub CYP2C19, może prowadzić do zmniejszenia klirensu etrawiryny i może powodować zwiększenie stężenia etrawiryny w osoczu krwi.

Produkty lecznicze, na które wpływa etrawiryna

Etrawiryna jest słabym induktorem CYP3A4. Jednoczesne podawanie etrawiryny z innymi produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie przez CYP3A4, może spowodować zmniejszenie stężenia tych leków w osoczu krwi, co może osłabić lub skrócić ich działanie terapeutyczne.

Etrawiryna jest słabym inhibitorem CYP2C9 i CYP2C19. Etrawiryna jest również słabym inhibitorem glikoproteiny P. Jednoczesne podanie etrawiryny z innymi produktami leczniczymi, metabolizowanymi głównie przez CYP2C9 lub CYP2C19 lub transportowanymi z udziałem glikoproteiny P, może spowodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu krwi, co może nasilić lub przedłużyć ich działanie terapeutyczne lub zmienić ich profil działań niepożądanych.

Znane i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi oraz produktami niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi zostały wymienione w tabeli 2. Tabela nie zawiera wyczerpujących danych.

Tabela interakcji

W tabeli 2 zamieszczono przykłady interakcji między etrawiryną i podawanymi w skojarzeniu z nią innymi produktami leczniczymi (zwiększenie jest oznaczone jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”, brak zmian jako „↔”); brak danych oznaczono jako „ND”, przedział ufności oznaczono jako „CI”).

Tabela 2. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecane dawki		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenia leków Stosunek średnich najmniejszych kwadratów (przedział ufności 90%; 1,00 = Brak wpływu)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWIWZAKAŹNE		
Przeciwwretrowirusowe		
<i>NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		
Dydanozyna 400 mg raz na dobę	<u>dydanozyna</u> AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C _{min} ND C _{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>etrawiryna</u> AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C _{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) C _{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Brak istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne dydanozyny i etrawiryny. INTELENCE i dydanozynę można stosować bez zmiany dawki.
Tenofowir dizoproksyl 245 mg raz na dobę ^b	<u>tenofowir</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>etrawiryna</u> AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C _{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) C _{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Brak istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne tenofowiru i etrawiryny. INTELENCE i tenofowir mogą być stosowane bez zmiany dawki.
Inne NRTI	Nie badano, ale nie oczekuje się interakcji uwzględniając głównie nerkową drogę eliminacji innych leków z grupy NRTI (np. abakawiru, emtrycytabiny, lamiwudyny, stawudyny i zydowudyny).	Produkt INTELENCE można stosować z tymi lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki.
<i>NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		
Efawirenz Newirapina Rylpiwiryna	Nie wykazano korzyści zastosowania dwóch NNRTI. Jednoczesne zastosowanie etrawiryny z efawirenzem lub newirapiną może spowodować istotne zmniejszenie stężenia etrawiryny w osoczu i utratę działania terapeutycznego etrawiryny. Jednoczesne zastosowanie etrawiryny z rylpiwiryną może spowodować zmniejszenie stężenia rylpiwiryny w osoczu i utratę jej działania terapeutycznego.	Nie zaleca się podawania produktu INTELENCE razem z innymi lekami z grupy NNRTI.
<i>Inhibitory proteazy HIV – bez wzmocnienia (tj. bez jednoczesnego podawania małych dawek rytonawiru)</i>		
Indynawir	Jednoczesne zastosowanie etrawiryny z indynawirem może spowodować istotne zmniejszenie stężenia indynawiru w osoczu i utratę jego działania terapeutycznego.	Nie zaleca się podawania produktu INTELENCE razem z indynawirem.
<i>Inhibitory proteazy HIV – ze wzmocnieniem (z jednocześnie stosowanymi małymi dawkami rytonawiru)</i>		
Atazanawir z rytonawirem 300 mg + 100 mg raz na dobę	<u>atazanawir</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>etrawiryna</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 i atazanawir z rytonawirem można stosować bez zmiany dawkowania.

Darunawir z rytonawirem 600 mg + 100 mg dwa razy na dobę	<u>darunawir</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>etrawiryna</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 i darunawir z rytonawirem można stosować bez zmiany dawkowania (patrz także punkt 5.1).
Fosamprenawir z rytonawirem 700 mg + 100 mg dwa razy na dobę	<u>amprenawir</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>etrawiryna</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Może być konieczne zmniejszenie dawek amprenawiru z rytonawirem oraz fosamprenawiru z rytonawirem podczas jednoczesnego stosowania z produktem INTELENCE. W celu zmniejszenia dawki można rozważyć zastosowanie roztworów do podawania doustnego.
Lopinawir z rytonawirem (tabletki) 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę	<u>lopinawir</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>etrawiryna</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 i lopinawir z rytonawirem można stosować bez zmiany dawkowania.
Sakwinawir z rytonawirem 1 000 mg + 100 mg dwa razy na dobę	<u>sakwinawir</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>etrawiryna</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 i sakwinawir z rytonawirem można stosować bez zmiany dawkowania.
Typranawir z rytonawirem 500 mg + 200 mg dwa razy na dobę	typranawir AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C _{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) C _{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>etrawiryna</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C _{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C _{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania typranawiru z rytonawirem i produktu INTELENCE (patrz punkt 4.4).
<i>Inhibitory proteazy HIV – wzmocnione kobicystatem</i>		
Atazanawir/kobicystat Darunawir/kobicystat	Nie badano. Jednoczesne podawanie etrawiryny z atazanawirem/kobicystatem lub darunawirem/kobicystatem może zmniejszać stężenia inhibitora proteazy i (lub) kobicystatu w osoczu, co może spowodować utratę jego działania terapeutycznego i rozwój oporności.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru/kobicystatu lub darunawiru/kobicystatu z produktem INTELENCE.

<i>Antagoniści CCR5</i>		
<p>Marawirok 300 mg dwa razy na dobę</p> <p>Marawirok z darunawirem i rytonawirem 150 mg + 600 mg + 100 mg dwa razy na dobę</p>	<p><u>marawirok</u> AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C_{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) C_{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57)</p> <p><u>etrawiryna</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C_{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) C_{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17)</p> <p><u>marawirok*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57-3,74) C_{min} ↑ 5,27 (4,51-6,15) C_{max} ↑ 1,77 (1,20-2,60) * w porównaniu do marawiroku 150 mg dwa razy na dobę</p>	<p>Zalecana dawka marawiroku w skojarzeniu z produktem INTELENCE i inhibitorem proteazy wynosi 150 mg dwa razy na dobę z wyjątkiem fosamprenawiru z rytonawirem, których nie zaleca się podawać z marawirokiem. Nie jest konieczna zmiana dawki produktu INTELENCE. Patrz także punkt 4.4.</p>
<i>Inhibitory fuzji</i>		
<p>Enfuwirtyd 90 mg dwa razy na dobę</p>	<p><u>etrawiryna*</u> AUC ↔^a * C_{0h} ↔^a Nie badano stężeń enfuwirtydu i nie oczekuje się wpływu. * na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej</p>	<p>Nie oczekuje się interakcji produktu INTELENCE z enfuwirtydem podczas jednoczesnego podawania.</p>
<i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy</i>		
<p>Dolutegrawir 50 mg raz na dobę</p> <p>Dolutegrawir + darunawir/rytonawir 50 mg raz na dobę + 600/100 mg dwa razy na dobę</p> <p>Dolutegrawir + lopinawir/rytonawir 50 mg raz na dobę + 400/100 mg dwa razy na dobę</p>	<p><u>dolutegrawir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C_{min} ↓ 0,12 (0,09-0,16) C_{max} ↓ 0,48 (0,43-0,54)</p> <p><u>etrawiryna</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a</p> <p><u>dolutegrawir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C_{min} ↓ 0,63 (0,52-0,77) C_{max} ↓ 0,88 (0,78-1,00)</p> <p><u>etrawiryna</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a</p> <p><u>dolutegrawir</u> AUC ↔ 1,11 (1,02-1,20) C_{min} ↑ 1,28 (1,13-1,45) C_{max} ↔ 1,07 (1,02-1,13)</p> <p><u>etrawiryna</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a</p>	<p>Etrawiryna znacząco zmniejsza stężenie dolutegrawiru w osoczu. Wpływ etrawiryny na stężenie dolutegrawiru w osoczu zmniejszył się podczas jednoczesnego podawania darunawiru z rytonawirem lub lopinawiru z rytonawirem i oczekuje się takiego działania podczas podawania atazanawiru z rytonawirem.</p> <p>Produkt INTELENCE należy stosować z dolutegrawirem tylko wtedy, gdy jednocześnie podawany jest atazanawir z rytonawirem, darunawir z rytonawirem lub lopinawir z rytonawirem. To skojarzenie można stosować bez zmiany dawkowania.</p>
<p>Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę</p>	<p><u>raltegrawir</u> AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C_{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) C_{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15)</p> <p><u>etrawiryna</u> AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C_{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) C_{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)</p>	<p>INTELENCE i raltegrawir można stosować bez zmiany dawkowania.</p>

LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Digoksyna 0,5 mg dawka pojedyncza	<u>digoksyna</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE i digoksynę można stosować bez zmiany dawkowania. Zaleca się monitorowanie stężenia digoksyny podczas jednoczesnego stosowania z produktem INTELENCE.
Amiodaron Beprydyl Dyzopiramid Flekainid Lidokaina (ogólnie) Meksyletyna Propafenon Chinidyna	Nie badano. Oczekuje się, że INTELENCE zmniejszy stężenia leków przeciwarrytmicznych w osoczu.	Konieczna jest ostrożność i w miarę możliwości monitorowanie stężeń terapeutycznych podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwarrytmicznych z produktem INTELENCE.
ANTYBIOTYKI		
Azytromycyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę drogę eliminacji azytromycyny z żółcią, nie oczekuje się interakcji pomiędzy azytromycyną i INTELENCE.	INTELENCE i azytromycynę można stosować bez zmiany dawkowania.
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	<u>klarytromycyna</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-klarytromycyna</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>etrawiryna</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C _{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C _{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Etrawiryna zmniejsza stopień narażenia na klarytromycynę, jednakże stężenia aktywnego metabolitu, 14-OH-klarytromycyny, zwiększają się. Ponieważ 14-OH-klarytromycyna słabiej działa na kompleks <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), całkowite działanie na ten patogen może ulec zmianie; dlatego w leczeniu MAC należy rozważyć zastosowanie leku alternatywnego dla klarytromycyny.
LEKI PRZECIWKAZRZEPWE		
Warfaryna	Nie badano. Oczekuje się, że etrawiryna zwiększy stężenie warfaryny w osoczu.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas stosowania warfaryny razem z produktem INTELENCE.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że karbamazepina, fenobarbital i fenytoina zmniejszą stężenie etrawiryny w osoczu.	Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Flukonazol 200 mg raz na dobę rano	<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>etrawiryna</u> AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C _{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) C _{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE i flukonazol można stosować bez zmiany dawkowania.

Itrakonazol Ketokonazol Pozakonazol	Nie badano. <u>Pozakonazol</u> , silny inhibitor CYP3A4, może zwiększać stężenia etrawiryny w osoczu. <u>Itrakonazol</u> i <u>ketokonazol</u> są silnymi inhibitorami, jak również i substratami CYP3A4. Jednoczesne ogólne stosowanie itrakonazolu lub ketokonazolu z etrawiryną może spowodować zwiększenie stężenia etrawiryny w osoczu. Jednocześnie, stężenia itrakonazolu lub ketokonazolu w osoczu mogą być obniżane przez etrawirynę.	INTELENCE i wyszczególnione leki przeciwgrzybicze można stosować bez zmiany dawkowania.
Worykonazol 200 mg dwa razy na dobę	<u>worykonazol</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>etrawiryna</u> AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C _{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) C _{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)	INTELENCE i worykonazol można stosować bez zmiany dawkowania.
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/ Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	<u>artemeter</u> AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C _{min} ↓ 0,82 (0,67-1,01) C _{max} ↓ 0,72 (0,55-0,94) <u>dihydroartemizynina</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>lumefantryna</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>etrawiryna</u> AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C _{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C _{max} ↔ 1,11 (1,06-1,17)	Zaleca się uważne monitorowanie odpowiedzi przeciwmalarycznej podczas jednoczesnego podawania produktu INTELENCE i artemeteru/lumefantryny. Stwierdzono znaczące zmniejszenie ekspozycji na artemeter i (lub) jego czynny metabolit, dihydroartemizyninę, co może skutkować zmniejszeniem skuteczności przeciwmalarycznej. Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu INTELENCE.
LEKI PRZECIWGRUŹLICZE		
Ryfampicyna Ryfapentyna	Nie badano. Oczekuje się, że ryfampicyna i ryfapentyna zmniejszą stężenie etrawiryny w osoczu. Produkt INTELENCE należy stosować w skojarzeniu ze wzmacnianym PI. Ryfampicyna jest przeciwwskazana w połączeniu ze wzmacnianymi inhibitorami proteazy.	Połączenie niezalecane.

Ryfabutyna 300 mg raz na dobę	<p>W skojarzeniu ze wzmacnianym inhibitorem proteazy (PI): Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Na podstawie wcześniejszych danych oczekuje się, że może zmniejszyć się narażenie na etrawirynę. Jednocześnie oczekuje się, że może zwiększyć się narażenie na działanie ryfabutyny, szczególnie 25-O-deacetylo-ryfabutyny.</p> <p>Bez skojarzenia ze wzmacnianym inhibitorem proteazy (PI) (poza zalecanymi wskazaniami dla etrawiryny)</p> <p><u>ryfabutyna</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C_{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) C_{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03)</p> <p><u>25-O-deacetylo-ryfabutyna</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C_{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) C_{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00)</p> <p>etrawiryna 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>Produkt INTELENCE ze wzmacnionym inhibitorem proteazy (PI) razem z ryfabutyną należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko zmniejszenia stopnia narażenia na etrawirynę i ryzyko zwiększonego narażenia na działanie ryfabutyny i 25-O-deacetylo-ryfabutyny. Zaleca się uważne monitorowanie odpowiedzi wirusologicznej oraz działań niepożądanych ryfabutyny. Należy zapoznać się z informacją o leku, dotyczącą wzmacnianych inhibitorów proteazy (PI), gdzie znajdują się zalecenia, dotyczące dostosowania dawki ryfabutyny w leczeniu skojarzonym.</p>
BENZODIAZEPINY		
Diazepam	Nie badano. Oczekuje się, że etrawiryna zwiększy stężenie diazepamu w osoczu.	Należy rozważyć stosowanie innych leków niż diazepam.
KORTYKOSTEROIDY		
Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie etrawiryny w osoczu.	Stosowanie ogólne deksametazonu powinno być ostrożne lub należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leku, szczególnie podczas długotrwałego stosowania.
ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
<p>Etynyloestradiol 0,035 mg raz na dobę</p> <p>Noretynndron 1 mg raz na dobę</p>	<p><u>etynyloestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C_{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) C_{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46)</p> <p><u>noretynndron</u> AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C_{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) C_{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12)</p> <p><u>etrawiryna</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a</p>	Środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny i (lub) progesteron można podawać razem z produktem INTELENCE bez zmiany dawki.
LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
Rybawiryna	Nie badano, ale nie oczekuje się interakcji ze względu na nerkową drogę eliminacji rybawiryny.	Produkt INTELENCE i rybawirynę można razem stosować bez zmiany dawki.
Daklataswir	Nie badano. Jednoczesne podawanie etrawiryny z daklataswirem może zmniejszać stężenie daklataswiru.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu INTELENCE i daklataswiru.

Elbaswir/grazoprewir	Nie badano. Jednoczesne podawanie etrawiryny z elbaswirem/grazoprewirem może zmniejszać stężenie elbaswiru i grazoprewiru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego elbaswiru i grazoprewiru.	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie etrawiryny w osoczu.	Połączenie niezalecane.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Atorwastatyna 40 mg raz na dobę	<u>atorwastatyna</u> AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-OH-atorwastatyna</u> AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>etrawiryna</u> AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	INTELENCE można stosować z atorwastatyną bez zmiany dawki, jednak może być konieczna zmiana dawki atorwastatyny w zależności od odpowiedzi klinicznej.
Fluwastatyna Lowastatyna Prawastatyna Rozuwastatyna Symwastatyna	Nie badano. Nie oczekuje się interakcji pomiędzy <u>prawastatyną</u> a etrawiryną. <u>Lowastatyna</u> , <u>rozuwastatyna</u> i <u>symwastatyna</u> są substratami CYP3A4 i ich jednoczesne podawanie z etrawiryną może spowodować zmniejszenie stężenia inhibitorów reduktazy HMG Co-A w osoczu. <u>Fluwastatyna</u> i <u>rozuwastatyna</u> są metabolizowane przez CYP2C9 i ich jednoczesne podawanie z etrawiryną może spowodować zwiększenie stężenia osoczowego inhibitora reduktazy HMG Co-A.	Może być niezbędne dostosowanie dawki inhibitorów reduktazy HMG Co-A
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	<u>etrawiryna</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE można stosować jednocześnie z antagonistami receptora H ₂ bez konieczności zmiany dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Sirolimus Takrolimus	Nie badano. Oczekuje się, że etrawiryna zmniejszy stężenia cyklosporyny, sirolimusu i takrolimusu w osoczu.	Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania z układowymi lekami immunosupresyjnymi, ponieważ stężenie cyklosporyny, sirolimusu i takrolimusu w osoczu może być zaburzone podczas jednoczesnego podawania z INTELENCE.

NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Metadon, dawkowanie indywidualne w zakresie od 60 mg do 130 mg raz na dobę	<u>R(-) metadon</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) <u>S(+)</u> metadon AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C _{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) C _{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>etrawiryna</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Podczas lub po zakończeniu jednoczesnego podawania z produktem INTELENCE nie była konieczna zmiana dawkowania metadonu na podstawie stanu klinicznego.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil 50 mg, dawka pojedyncza Tadalafil Wardenafil	<u>syildenafil</u> AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-demetylo-sildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów PDE-5 z produktem INTELENCE może być konieczne dostosowanie dawki inhibitora PDE-5 w celu uzyskania pożądanego działania klinicznego.
INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK KRWI		
Klopidogrel	Dane <i>in vitro</i> wskazują, że etrawiryna ma właściwości hamowania CYP2C19. Dlatego jest prawdopodobne, że etrawiryna może hamować metabolizm klopidogrelu do jego czynnego metabolitu, poprzez hamowanie CYP2C19 w warunkach <i>in vivo</i> . Nie wykazano znaczenia klinicznego tej interakcji.	Zalecane jest zachowanie ostrożności i nie stosowanie etrawiryny razem z klopidogrelem.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 40 mg raz na dobę	<u>etrawiryna</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE można stosować jednocześnie z inhibitorami pompy protonowej bez zmiany dawki.
SELEKTYWNE INHIBITORY WYCHWYTU ZWROTNEGO SEROTONINY (SSRIS)		
Paroksetyna 20 mg raz na dobę	<u>paroksetyna</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>etrawiryna</u> AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) C _{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE można stosować jednocześnie z paroksetyną bez zmiany dawki.

^a Porównanie oparte na historycznej grupie kontrolnej.

^b Badanie przeprowadzono z zastosowaniem fumaranu tenofowiru dyzoproksylu w dawce 300 mg raz na dobę
Uwaga. Podczas badań interakcji lekowych stosowano różne postaci i (lub) dawki etrawiryny powodujące
podobny stopień narażenia, dlatego interakcje właściwe dla jednej postaci, są właściwe także dla innych.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzano wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Aby ocenić bezpieczeństwo dla płodu podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu leków przeciwtretowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiety w ciąży, a tym samym w celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia HIV na noworodka, należy z zasady brać pod uwagę

dane dotyczące zwierząt, a także doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

U ciężarnych samic szczura obserwowano przenikanie etrawiryny przez łożysko, jednak nie wiadomo, czy do przenikania przez łożysko dochodzi również u kobiet w ciąży stosujących etrawiryne. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Na podstawie danych dotyczących zwierząt stwierdza się, że ryzyko wad rozwojowych u ludzi jest mało prawdopodobne. Z danych klinicznych nie wynika, aby występowało zagrożenie dla bezpieczeństwa stosowania, lecz są one bardzo ograniczone.

Karmienie piersią

Etrawiryna przenika do mleka ludzkiego.

Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, kobiety należy poinstruować, aby nie karmiły piersią, jeśli przyjmują produkt leczniczy INTELENCE. Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu etrawiryny na płodność u ludzi. Podczas podawania etrawiryny szczurom nie stwierdzono jej wpływu na kojarzenie się zwierząt w pary czy płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

INTELENCE ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań wpływu produktu leczniczego INTELENCE na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Działania niepożądane, takie jak senność i zawroty głowy, występowały u pacjentów leczonych etrawiryną i należy to uwzględnić przy ocenie zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 10\%$) spośród wszystkich zgłaszanych podczas stosowania etrawiryny należały: wysypka, biegunka, nudności oraz bóle głowy. W badaniach 3 fazy u 7,2% pacjentów otrzymujących etrawiryne przerwano leczenie z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym, powodującym przerwanie leczenia, była wysypka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 3. zestawiono działania niepożądane, występujące u pacjentów stosujących etrawiryne. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 3. Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania etrawiryny w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	często	trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszona liczba neutrofilii
	niezbyt często	zmniejszona liczba białych krwinek
Zaburzenia układu	często	nadwrażliwość na lek

immunologicznego	niezbyt często	zespół reaktywacji immunologicznej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	cukrzyca, hiperglikemia, hipercholesterolemia, zwiększone stężenie lipoprotein o małej gęstości (LDL), hipertrójglicydemia, hiperlipidemia, dyslipidemia, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	często	niepokój, bezsenność, zaburzenia snu
	niezbyt często	stan splątania, dezorientacja, koszmary senne, nerwowość, niezwykle sny
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	ból głowy
	często	neuropatia obwodowa, parestezje, niedoczulica, amnezja, senność
	niezbyt często	drgawki, omdlenie, drżenie, nadmierna senność, zaburzenia koncentracji
Zaburzenia oka	często	niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	niezbyt często	zawroty głowy
Zaburzenia serca	często	zawał serca
	niezbyt często	migotanie przedsionków, dusznica bolesna
Zaburzenia naczyniowe	często	nadciśnienie tętnicze
	rzadko	udar krwotoczny ^a
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	duszność wysiłkowa
	niezbyt często	skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	biegunka, nudności
	często	refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty, ból brzucha, wzdęcie brzucha, gazy, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy we krwi
	niezbyt często	zapalenie trzustki, wymioty krwawe, odruchy wymiotne
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
	niezbyt często	zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, powiększenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	wysypka
	często	nocne poty, suchość skóry, świerzbączka
	niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy ^a , obrzęk twarzy, nadmierne pocenie się
	rzadko	zespół Stevensa-Johnsona ^a , rumień wielopostaciowy ^a
	bardzo rzadko	martwica toksyczno-rozplywna naskórka ^a , zespół DRESS ^b
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	zmęczenie
	niezbyt często	spowolnienie

^a Te działania niepożądane stwierdzono w innych badaniach klinicznych niż DUET-1 i DUET-2.

^b Te działania niepożądane stwierdzono po wprowadzeniu etrawiryny do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

Wysypka była najczęściej lekka lub umiarkowana, zwykle była to wysypka plamista, grudkowo-plamista lub rumieniowa; pojawiała się najczęściej w drugim tygodniu leczenia i rzadko utrzymywała się po czwartym tygodniu. Z reguły wysypka samoistnie ustępowała w ciągu 1-2 tygodni podczas trwającej terapii (patrz punkt 4.4). W badaniach DUET częstość występowania wysypki w grupie otrzymującej etrawirynę była większa u kobiet niż u mężczyzn (wysypkę \geq stopnia 2. zgłoszono u 9/60 [15,0%] kobiet vs. 51/539 [9,5%] mężczyzn; przerwanie leczenia z powodu wysypki zgłaszano u 3/60 [5,0%] kobiet vs. 10/539 [1,9%] mężczyzn) (patrz punkt 4.4). Płeć nie miała wpływu na nasilenie wysypki ani na odsetek przerwania leczenia z powodu wysypki. Dane kliniczne są ograniczone i nie można wykluczyć podwyższonego ryzyka wystąpienia odczynów skórnych u pacjentów, u których w przeszłości występowały takie reakcje po podaniu leków z grupy NNRTI (patrz punkt 4.4).

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym, w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART), może wystąpić reakcja zapalna na bezobjawowe lub resztkowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu. Częstość występowania tego objawu nie jest znana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do mniej niż 18 lat)

Ocena bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży opiera się na dwóch jednoramiennych badaniach. PIANO (TMC125-C213) jest badaniem fazy 2., w którym 101 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do mniej niż 18 lat z zakażeniem HIV-1 i wcześniej leczonych przeciwretrowirusowo, otrzymywało produkt INTELENCE w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. TMC125-C234/IMPAACT P1090 to badanie fazy 1/2, w którym 26 dzieci w wieku od 1 roku do mniej niż 6 lat z zakażeniem HIV-1, wcześniej leczonych przeciwretrowirusowo otrzymywało produkt INTELENCE w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych PIANO i TMC125-C234/IMPAACT P1090, częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były porównywalne ze stwierdzanymi u dorosłych. W badaniu PIANO wysypkę zgłaszano częściej u dziewczyn niż u chłopców (wysypka \geq stopnia 2 wystąpiła u 13/64 [20,3%] dziewczyn vs. 2/37 [5,4%] chłopców; rezygnacje z leczenia z powodu wysypki raportowano u 4/64 [6,3%] dziewczyn vs. 0/37 [0%] chłopców) (patrz punkt 4.4). Najczęściej wysypka miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, typu plamkowo/grudkowego i pojawiała się w drugim tygodniu leczenia. Z reguły wysypka samoistnie ustępowała w ciągu 1 tygodnia podczas trwającej terapii.

W przeprowadzonym po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, retrospektywnym badaniu kohortowym, którego podstawowym celem była ocena długoterminowego profilu bezpieczeństwa stosowania etrawiryny u dzieci i młodzieży z zakażeniem HIV-1, otrzymujących etrawirynę z innymi przeciwretrowirusowymi lekami przeciw wirusowi HIV-1 (N = 182), częściej zgłaszano zespół Stevensa-Johnsona (1%) niż było to stwierdzane w badaniach klinicznych u osób dorosłych (< 0,1%).

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i (lub) C

W analizie badań klinicznych DUET-1 i DUET-2 częstość występowania zaburzeń czynności wątroby była większa u pacjentów zakażonych dwoma wirusami i leczonych etrawiryną niż u pacjentów zakażonych dwoma wirusami w grupie placebo. INTELENCE należy stosować u tych pacjentów ostrożnie (patrz także punkty 4.4 i 5.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących objawowego przedawkowania etrawiryny, lecz prawdopodobnie najczęstsze działania niepożądane etrawiryny, tj. wysypka, biegunka, nudności i ból głowy, byłyby najczęściej stwierdzanymi objawami. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania etrawiryny. Leczenie przedawkowania produktu INTELENCE polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania objawów czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Ponieważ etrawiryna w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby dializa mogła w sposób istotny wpłynąć na usunięcie substancji czynnej z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AG04.

Mechanizm działania

Etrawiryna jest nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy HIV-1. Wiąże się bezpośrednio z odwrotną transkryptazą (RT) i blokuje działanie polimeraz DNA zależnych od RNA i od DNA, poprzez zmianę struktury miejsca katalitycznego enzymów.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Etrawiryna działa przeciwwirusowo przeciwko dzikim szczepom HIV-1 w liniach komórkowych limfocytów T i komórkach macierzystych z medianą wartości średniego stężenia skutecznego (EC₅₀) w zakresie od 0,9 do 5,5 nM. Etrawiryna wykazuje również działanie przeciwwirusowe przeciwko wyizolowanym szczepom wirusa HIV-1 grupy M (A, B, C, D, E, F i G) i HIV-1 grupy O, z wartościami EC₅₀ w zakresie, odpowiednio, od 0,3 do 1,7 nM oraz od 11,5 do 21,7 nM.

Chociaż stwierdzono działanie przeciwwirusowe etrawiryny *in vitro* przeciwko dzikim szczepom HIV-2 z medianą wartości EC₅₀ w zakresie od 5,7 do 7,2 µM, nie zaleca się stosowania tej substancji

czynnej w leczeniu HIV-2, z powodu braku danych klinicznych. Etrawiryna zachowuje działanie przeciwwirusowe przeciwko szczepom HIV-1 opornym na nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy i (lub) proteazy. Dodatkowo etrawiryna wykazuje krotność zmian (FC) wartości $EC_{50} \leq 3$ przeciwko 60% z 6 171 wyizolowanych w warunkach klinicznych, szczepów opornych na nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy.

Oporność

Skuteczność etrawiryny, w zależności od stwierdzanej wcześniej oporności na NNRTI, analizowana była głównie dla etrawiryny podawanej w skojarzeniu z darunawirem i rytonawirem (DUET-1 i DUET-2). Wzmocnione inhibitory proteazy, takie jak darunawir z rytonawirem, w mniejszym stopniu powodują powstawanie oporności niż inne grupy leków przeciwretrowirusowych. Punkt kontrolny zmniejszonej skuteczności etrawiryny (występowanie na początku >2 mutacji związanych z etrawiryną, patrz punkt: Doświadczenie kliniczne) jest stosowany, gdy etrawiryna jest podawana w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy. Ten punkt kontrolny może być obniżony podczas stosowania skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej niezawierającej wzmocnionego inhibitora proteazy.

W badaniach klinicznych 3 fazy DUET-1 i DUET-2, mutacjami najczęściej stwierdzanymi u pacjentów z niepowodzeniem leczenia z zastosowaniem programów zawierających etrawirynę były V108I, V179F, V179I, Y181C i Y181I, występujące zwykle na podłożu wielu innych mutacji, związanych z opornością na nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. W pozostałych badaniach klinicznych nad etrawiryną z udziałem pacjentów zakażonych HIV-1 najczęściej dochodziło do następujących mutacji: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C oraz H221Y.

Oporność krzyżowa

Po niepowodzeniu wirusologicznym podczas leczenia etrawiryną nie zaleca się stosowania efawirenzu i (lub) newirapiny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli pacjenci wcześniej leczeni

Badania podstawowe

Dowody skuteczności leczenia etrawiryną oparte są na danych zebranych po 48 tygodniach trwania 2 badań klinicznych 3 fazy: DUET-1 i DUET-2. Oba badania były tak samo zaprojektowane i w każdym z nich uzyskano porównywalne wyniki skuteczności etrawiryny. Poniżej zamieszczono dane pochodzące z obu tych badań.

Charakterystyka badania

- Plan: badanie randomizowane (1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo.
- Leczenie: etrawiryna w porównaniu z placebo w połączeniu z podstawowym zestawem leków (BR), zawierającym darunawir z rytonawirem (DRV + rtv), wybrane przez badacza leki z grupy N(t)RTI oraz, opcjonalnie, enfuwirtyd (ENF).
- Podstawowe kryteria zakwalifikowania do badania:
 - miano HIV-1 w osoczu krwi w badaniu przesiewowym >5 000 kopii RNA HIV-1/ml
 - 1 lub kilka rodzajów mutacji, związanych z opornością (RAMs) na NNRTI w badaniu przesiewowym lub stwierdzonych we wcześniejszych badaniach genotypowych (tj. udokumentowana oporność)
 - w badaniu przesiewowym stwierdzenie 3 lub więcej podstawowych mutacji wskutek oporności na leki z grupy PI
 - stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego co najmniej 8 tygodni.
- Stratyfikacja: w randomizacji przeprowadzono stratyfikację na podstawie tego, czy uczestnicy przyjmowali ENF wraz z podstawowym zestawem leków, czy przyjmowali wcześniej darunawir oraz na podstawie badań przesiewowych miana wirusa.
- Odpowiedź wirusologiczną określono jako uzyskanie potwierdzonego niewykrywalnego miana

wirusa (<50 HIV-1 RNA kopii/ml).

Podsumowanie wyników badań skuteczności

Tabela 4. Łączne dane z badań DUET-1 i DUET-2., 48. tydzień			
	Etrawiryna+ BR N=599	Placebo + BR N=604	Różnice w leczeniu (95% CI)
<i>Charakterystyka początkowa</i>			
Mediana miana RNA HIV-1 w osoczu	4,8 log ₁₀ kopii/ml	4,8 log ₁₀ kopii/ml	
Średnia liczba komórek CD4	99 × 10 ⁶ komórek/l	109 × 10 ⁶ komórek/l	
<i>Wyniki</i>			
Potwierdzona wartość miana wirusa poniżej progu wykrywalności (<kopii 50 RNA HIV-1/ml) ^a n (%)			
Ogółem	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
Nie <i>de novo</i> ENF	254 (57,0%)	147 (33,0%)	23,9% (17,6%; 30,3%) ^f
<400 kopii RNA HIV-1/ml ^a n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%) ^d
Średnia zmiana log ₁₀ RNA HIV-1 w stosunku do początku badania (log ₁₀ kopii/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c
Średnia zmiana liczby komórek CD4 w stosunku do początku badania (× 10 ⁶ /l) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Jakakolwiek choroba definiowana jako AIDS i (lub) zgon n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9%; -0,9%) ^e

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia.

^c Różnice w leczeniu w oparciu o wartości średnie, wyliczone metodą najmniejszych kwadratów (LSM - Least Square Means) wg modelu ANCOVA, zawierającym czynniki stratyfikacji. Wartość P <0,0001 dla średniego zmniejszenia miana RNA HIV-1; wartość P = 0,0006 dla średniej zmiany liczby komórek CD4.

^d Przedział ufności pokrywający różnice w obserwowanych stopniach odpowiedzi; wartość P <0,0001 w oparciu o model regresji logistycznej, w tym czynniki stratyfikacji.

^e Przedział ufności pokrywający różnice w obserwowanych stopniach odpowiedzi; wartość P = 0,0408.

^f Przedział ufności pokrywający różnice w obserwowanych stopniach odpowiedzi; wartość P z testu kontrolującego czynniki stratyfikacji CMH = 0,0199 dla *de novo* i <0,0001 dla nie *de novo*.

Ze względu na istotny wpływ interakcji pomiędzy leczeniem a ENF, główną analizę przeprowadzono dla 2 warstw ENF (pacjenci ponownie stosujący lub niestosujący ENF w porównaniu do pacjentów stosujących ENF *de novo*). Zebrane wyniki z 48. tygodnia badań DUET-1 i DUET-2 wskazują, że działanie etrawiryny było silniejsze niż placebo, bez względu na to czy ENF był stosowany *de novo* (p=0,0199) czy nie (p<0,0001). Wyniki tej analizy (dane z 48. tygodnia badania) dla warstwy ENF przedstawione są w tabeli 4.

Znacząco mniej pacjentów przyjmujących etrawirynę osiągnęło punkt końcowy badania klinicznego [wystąpienie choroby AIDS i (lub) śmierć pacjenta] w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (p=0,0408).

W tabeli 5 pokazano wyniki analizy odpowiedzi wirusologicznej (zdefiniowanej jako miano wirusa <50 kopii RNA HIV-1/ml) w podgrupach w 48. tygodniu badania, w stosunku do początkowego miana wirusa i liczby komórek CD4 na początku badania (dane pochodzą z obu badań DUET).

Tabela 5. Łączne dane z badań DUET-1 i DUET-2		
Podgrupy	Odsetek uczestników, u których w 48. tygodniu stwierdzono <50 kopii RNA HIV-1/ml	
	Etrawiryna + BR N=599	Placebo + BR N=604
Początkowa wartość RNA HIV-1		
<30 000 kopii/ml	75,8%	55,7%
≥30 000 i <100 000 kopii/ml	61,2%	38,5%
≥100 000 kopii/ml	49,1%	28,1%
Początkowa liczba komórek CD4 ($\times 10^6/l$)		
<50	45,1%	21,5%
≥50 i <200	65,4%	47,6%
≥200 i <350	73,9%	52,0%
≥350	72,4%	50,8%

Uwaga. Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej)

Początkowy genotyp i fenotyp i analiza wyników wirusologicznych

W badaniach DUET-1 i DUET-2 występowanie na początku 3 lub więcej z następujących mutacji: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A i G190S (mutacje związane z opornością na etrawirynę), wiązało się z osłabieniem odpowiedzi wirusologicznej na podawanie etrawiryny (patrz tabela 6.). Występowanie każdej z tych mutacji wiązało się z innymi mutacjami, związanymi z opornością na leki z grupy NNRTI. Mutacja V179F nie występowała nigdy bez mutacji Y181C.

Wnioski dotyczące istotności poszczególnych mutacji lub wzorców mutacji zmieniają się w miarę pozyskiwania dodatkowych danych; podczas analizy wyników testów oporności zaleca się zawsze konsultować obecny system interpretacji.

Tabela 6. Łączne dane z badań DUET-1 i DUET-2, dotyczące odsetka uczestników, u których w 48. tygodniu stwierdzono <50 kopii RNA HIV-1/ml w stosunku do liczby mutacji związanych z osłabieniem odpowiedzi na leczenie etrawiryną w punkcie początkowym, z wykluczeniem populacji, u której nie wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne		
Liczba mutacji, związanych z osłabieniem odpowiedzi na leczenie etrawiryną w punkcie początkowym*	Grupa etrawiryny N=549	
	Pacjenci ponownie leczeni/nieleczeni ENF	Pacjenci leczeni ENF <i>de novo</i>
Wszystkie zakresy	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)
	Grupa placebo N=569	
Wszystkie zakresy	37,1% (147/396)	64,1% (93/145)

* Mutacje związane z osłabieniem odpowiedzi na leczenie etrawiryną = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S

Uwaga: wszyscy pacjenci biorący udział w badaniach DUET otrzymywali podstawowy zestaw leków, składający się z darunawiru z rytonawirem, leku z grupy NRTI wybranego przez badacza oraz opcjonalnie enfuwirtydu.

Nie stwierdzono, aby występowanie wyłącznie mutacji K103N, która zarówno w badaniu DUET-1, jak i DUET-2 była najczęściej występującą mutacją, była związana z opornością na etrawirynę. Ponadto, występowanie wyłącznie tej mutacji nie wpływało na odpowiedź w grupie otrzymującej etrawirynę. Konieczne są dodatkowe dane, aby wyciągnąć wnioski dotyczące wpływu K103N w połączeniu z innymi mutacjami NNRTI.

Dane z badania DUET świadczą o tym, że wyjściowa krotność zmian (FC) EC_{50} dla etrawiryny była czynnikiem predykcyjnym wyników leczenia wirusologicznego, ze stopniowo malejącymi odpowiedziami obserwowanymi powyżej FC 3 i FC 13.

Przedstawione wartości wyjściowe krotności zmian etrawiryny dla poszczególnych podgrup pochodzą z wybranych populacji pacjentów, uczestniczących w badaniach DUET-1 i DUET-2 i nie należy ich traktować jako ostateczne kliniczne kryteria interpretacji wrażliwości na etrawirynę.

Równoległe wstępne porównanie z inhibitorem proteazy u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami z grupy PI (badanie TMC125-C227)

Badanie TMC125-C227 było wstępnym, randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym z kontrolą aktywną, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania etrawiryny w schemacie leczenia aktualnie jeszcze niezatwierdzonym dla przedmiotowego wskazania terapeutycznego. W badaniu TMC125-C227 etrawiryna (N=59) była podawana w skojarzeniu z dwoma lekami z grupy NRTI, wybranymi przez badacza (tj. bez inhibitora proteazy wzmocnionego rytonawirem), a wynik tej terapii porównano z wynikiem terapii, w skład której wchodził, wybrany przez badacza, lek z grupy inhibitorów proteazy, skojarzony z dwoma lekami z grupy NRTI (N=57). Badana populacja obejmowała osoby wcześniej nieleczone lekami z grupy PI, ale leczone wcześniej lekami z grupy NNRTI, na które stwierdzono oporność.

W 12. tygodniu badania odpowiedź wirusologiczna była większa w grupie kontrolnej, której podawano PI ($-2,2 \log_{10}$ kopii/ml w stosunku do wartości początkowej; n=53) w porównaniu z grupą leczoną etrawiryną ($-1,4 \log_{10}$ kopii/ml w stosunku do wartości początkowej; n=40). Różnica ta była statystycznie istotna.

Na podstawie powyższych badań stwierdzono, że etrawiryna nie jest zalecana do stosowania w skojarzeniu z lekami z grupy N(t)RTI tylko u tych pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia lekami z grupy NNRTI i N(t)RTI.

Dzieci i młodzież

Wcześniej leczone dzieci i młodzież (w wieku od 6 lat do mniej niż 18 lat)

Badanie PIANO jest jednoramiennym badaniem fazy 2, oceniającym właściwości farmakokinetyczne, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność etrawiryny u 101 wcześniej leczonych przeciwwretrowirusowo, zakażonych HIV-1 dzieci i młodzieży, w wieku od 6 lat do mniej niż 18 lat i masie ciała co najmniej 16 kg. Do badania włączono pacjentów stosujących stabilny, lecz nieskuteczny wirusologicznie schemat przeciwwretrowirusowy, z potwierdzoną wiramią RNA HIV-1 ≥ 500 kopii/ml osocza. W badaniu przesiewowym była wymagana wrażliwość wirusa na etrawirynę.

Mediana początkowego miana RNA HIV-1 wyniosła $3,9 \log_{10}$ kopii/ml osocza, a mediana początkowej liczby komórek CD4 wyniosła 385×10^6 komórek/l.

Tabela 7. Odpowiedzi wirusologiczne (ITT - TLOVR), zmiana początkowego log₁₀ wirerii (NC = F) i zmiana z punktu początkowego odsetka i liczby komórek CD4 (NC = F) w 24. tygodniu badania TMC125-C213 oraz połączonych badań DUET				
Badanie Wiek w badaniu przesiewowym Liczebność grupy	TMC125-C213 6 do < 12 lat ETR N=41	TMC125-C213 12 do < 18 lat ETR N=60	TMC125-C213 6 do < 18 lat ETR N=101	Łącznie badania DUET ≥ 18 lat ETR N=599
Parametry wirusologiczne				
Wirurgia < 50 kopii/ml w tygodniu 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Wirurgia < 400 kopii/ml w tygodniu 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
Zmniejszenie o ≥ 1 log ₁₀ z punktu początkowego w tygodniu 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Zmiana z punktu początkowego log ₁₀ wirerii (kopii/ml) w tygodniu 24, średnia (SE) i mediana (zakres)	-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)
Parametry immunologiczne				
Zmiana z punktu początkowego liczby komórek CD4 (x 10 ⁶ komórek/l), średnia (SE) i mediana (zakres)	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)
Zmiana z punktu początkowego odsetka komórek CD4, mediana (zakres)	4% (-9; 20)	3% (-4; 14)	4% (-9; 20)	3% (-7; 23)

N = liczba pacjentów z dostępnymi danymi; n = liczba obserwacji

W tygodniu 48, 53,5% wszystkich pacjentów z grupy dzieci i młodzieży miało potwierdzoną nieoznaczalną wirurię < 50 RNA HIV-1 kopii/ml, zgodnie z algorytmem TLOVR. Odsetek dzieci i młodzieży z wirurią < 400 HIV-1 RNA kopii/ml wyniósł 63,4%. Średnia zmiana wirerii RNA HIV-1 z punktu początkowego do tygodnia 48 wyniosła -1,53 log₁₀ kopii/ml, a średnie zwiększenie liczby komórek CD4 z punktu początkowego wyniosło 156 x 10⁶ komórek/l.

Wcześniej leczone dzieci (w wieku od 1 roku do mniej niż 6 lat)

TMC125-C234/IMPAACT P1090 to badanie fazy 1/2, oceniające właściwości farmakokinetyczne, bezpieczeństwo stosowania, tolerancję i skuteczność produktu INTELENCE u 20 dzieci z zakażeniem HIV-1, wcześniej leczonych przeciwretrowirusowo, w wieku od 2 lat do mniej niż 6 lat (kohorta I) i 6 dzieci z zakażeniem HIV-1, leczonych przeciwretrowirusowo, w wieku od 1 roku do mniej niż 2 lat (kohorta II). Nie włączono żadnego pacjenta do kohorty III (wiek ≥ 2 miesiące do < 1 roku). Do badania włączono pacjentów poddawanych nieskutecznemu leczeniu przeciwretrowirusowemu przez co najmniej 8 tygodni lub pacjentów, u których przerwano leczenie na co najmniej 4 tygodnie z wcześniejszym niepowodzeniem wirusologicznym w trakcie leczenia przeciwretrowirusowego, przy potwierdzonej wirerii RNA HIV-1 w osoczu większej niż 1000 kopii/ml i bez dowodów na fenotypową oporność na etrawirynę podczas badań przesiewowych.

Tabela 8 podsumowuje wyniki odpowiedzi wirusologicznej w badaniu TMC125-C234/IMPAACT P1090.

Tabela 8: Odpowiedzi wirusologiczne (analiza typu Snapshot ITT-FDA*) w 48. tygodniu badania TMC125-C234/IMPAACT P1090

	Kohorta I ≥2 do <6 lat (N = 20)	Kohorta II ≥1 do <2 lat (N = 6)
Wartości początkowe		
RNA HIV-1 w osoczu	4,4 log ₁₀ kopii/ml	4,4 log ₁₀ kopii/ml
Mediana liczby komórek CD4+ Mediana początkowego odsetka komórek CD4+	817,5 x 10 ⁶ komórek/l (27,6%)	1491,5 x 10 ⁶ komórek/l (26,9%)
Tydzień 48		
Odpowiedź wirusologiczna (wiremia <400 kopii/ml RNA HIV-1 w osoczu)	16/20 (80,0%)	1/6 (16,7%)
Mediana zmiany wiremii RNA HIV-1 w osoczu od wartości początkowej do 48. tygodnia	- 2,31 log ₁₀ kopii/ml	- 0,665 log ₁₀ kopii/ml
Mediana zmiany liczby CD4+ w stosunku do wartości początkowej	298,5 x 10 ⁶ komórek/l (5,15%)	0 x 10 ⁶ komórek/l (-2,2%)

N = liczba osób w grupie terapeutycznej.

* Podejście zgodne z zamiarem leczenia FDA.

Analizy podgrup wykazały, że u pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 6 lat odpowiedź wirusologiczna [RNA HIV-1 < 400 kopii/ml] wynosiła 100,0% [6/6] u osób, które połykały tabletkę etrawiryny w całości, 100% [4/4] u pacjentów, którzy przyjmowali skojarzenie zarówno etrawiryny rozproszonej w płynie, jak i etrawiryny w postaci całych tabletek i 60% [6/10] u osób, które przyjmowały etrawirynę rozproszonej w płynie. Spośród 4 pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi wirusologicznej i przyjmowali etrawirynę w postaci rozproszonej w płynie, u 3 wykazano niepowodzenie wirusologiczne i były problemy z przestrzeganiem zaleceń, a u jednego pacjenta przerwano leczenie przed tygodniem 48. ze względów bezpieczeństwa.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego INTELENCE w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zakażeniu ludzkim wirusem niedoboru odporności, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji, dotyczącej planu badań populacji dzieci i młodzieży (PIP, ang. *Paediatric Investigation Plan*) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ciąża i połóg

Etrawirynę (200 mg dwa razy na dobę) oceniano w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w badaniu u 15 ciężarnych kobiet podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz w połogu. Wykazano, że ekspozycja na całkowitą etrawirynę była zwykle większa w czasie ciąży niż w połogu, oraz w mniejszym stopniu, dotyczyło to ekspozycji na niezwiązaną etrawirynę (patrz punkt 5.2). Nie stwierdzono w tym badaniu żadnych nowych, klinicznie istotnych kwestii, dotyczących bezpieczeństwa stosowania u matek ani u noworodków.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne etrawiryny zostały ocenione u zdrowych dorosłych ochotników oraz u dorosłych, dzieci i młodzieży zakażonych HIV-1, poddawanych wcześniej leczeniu. Stopień narażenia na etrawirynę był mniejszy (35-50%) u pacjentów zakażonych wirusem HIV niż u osób zdrowych.

Tabela 9. Populacyjne, szacunkowe dane farmakokinetyczne etrawiryny w dawce 200 mg, podawanej dwa razy na dobę osobom dorosłym z zakażeniem HIV-1 (zbiorcze dane z 48 tygodni badań fazy III)*	
Parametr	Etrawiryna 200 mg dwa razy na dobę N = 575
AUC _{12h} (ng•h/ml)	
Średnia geometryczna ± odchylenie standardowe	4522 ± 4710
Mediana (zakres)	4380 (458 – 59 084)
C _{0h} (ng/ml)	
Średnia geometryczna ± odchylenie standardowe	297 ± 391
Mediana (zakres)	298 (2 – 4852)

* Wszystkie osoby z zakażeniem HIV-1, włączone do badań klinicznych fazy 3, otrzymywały darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, jako część schematu podstawowego. Dlatego szacunkowe wartości parametrów farmakokinetycznych, zawarte w tabeli, obejmują zmniejszenie wartości tych parametrów etrawiryny z powodu skojarzonego podawania etrawiryny z darunawirem/rytonawirem.

Uwaga: mediana EC₅₀ dostosowana do wiązania białek dla komórek MT4 zakażonych HIV-1/IIIB wyniosła w warunkach *in vitro* 4 ng/ml.

Wchłanianie

Ponieważ etrawiryna w postaci dożylniej nie jest dostępna, bezwzględna biodostępność etrawiryny jest nieznana. Po podaniu doustnym z pokarmem maksymalne stężenie etrawiryny w osoczu krwi jest osiągane w ciągu 4 godzin.

U zdrowych osób wchłanianie etrawiryny nie zmienia się po jednoczesnym podaniu doustnym ranitydyny lub omeprazolu tj. produktów leczniczych, które zwiększają pH soku żołądkowego.

Wpływ pokarmu na wchłanianie

Po podaniu etrawiryny na czczo narażenie ogólnoustrojowe (AUC) na etrawirynę było o około 50% mniejsze, niż gdy produkt podawano po posiłku. Zatem produkt INTELENCE należy podawać po posiłku.

Dystrybucja

Etrawiryna w około 99,9% wiąże się *in vitro* z białkami osocza, głównie z albuminą (99,6%) i kwaśną glikoproteiną α1 (97,66% - 99,02%). Istnienie dodatkowego, poza osoczem, kompartmentu dystrybucji etrawiryny (np. płyn mózgowo-rdzeniowy, wydzieliny z dróg płciowych) nie zostało zbadane u ludzi.

Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych (HLM) wskazują, że etrawiryna jest metabolizowana przede wszystkim w procesie oksydacji z udziałem układu cytochromu CYP450 (CYP3A) i, w mniejszym stopniu, z udziałem enzymów należących do grupy CYP2C, a następnie w procesie glukuronidacji.

Eliminacja

Po podaniu dawki etrawiryny znakowanej izotopem ¹⁴C, w moczu i w kale można wykryć, odpowiednio, 93,7% i 1,2% podanej dawki etrawiryny ¹⁴C. W niezmięnionej postaci wydalą się w kale około 81,2% - 86,4% podanej dawki etrawiryny. Etrawiryna wykryta w postaci niezmięnionej w kale to najprawdopodobniej niewchłonięta dawka leku. Nie wykryto etrawiryny w postaci niezmięnionej w moczu. Okres półtrwania w fazie końcowej etrawiryny wynosi około 30-40 godzin.

Szczególne grupy pacjentów*Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do mniej niż 18 lat)*

Właściwości farmakokinetyczne etrawiryny u 122 wcześniej leczonych, zakażonych HIV-1 dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do mniej niż 18 lat wskazują, że podawanie dawek dostosowanych do masy ciała prowadziło do narażenia na etrawirynę porównywalnego z osiąganym u dorosłych, otrzymujących etrawirynę w dawce 200 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.2 i 5.2). Populacyjne, szacunkowe dane farmakokinetyczne etrawiryny AUC_{12h} i C_{0h} przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Parametry farmakokinetyczne etrawiryny u wcześniej leczonych dzieci i młodzieży z zakażeniem HIV-1 w wieku od 1 roku do mniej niż 18 lat (TMC125-C234/IMPAACT P1090 [analiza 48 tygodni, intensywne PK] i PIANO [analiza 48 tygodni, populacyjna PK])			
Zakres wieku (lata)	≥1 rok do <2 lata (Kohorta II)	≥2 lata do <6 lat (Kohorta I)	6 lat do <18 lat
Parametr	Etrawiryna N = 6	Etrawiryna N = 15	Etrawiryna N = 101
AUC_{12h} (ng•h/ml)			
Średnia geometryczna ± odchylenie standardowe	3328 ± 3138	3824 ± 3613	3729 ± 4305
Mediana (zakres)	3390 (1148 - 9989)	3709 (1221 - 12 999)	4560 (62 - 28 865)
C_{0h} (ng/ml)			
Średnia geometryczna ± odchylenie standardowe	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
Mediana (zakres)	147 (0 ^a - 503)	180 (54 - 908)	287 (2 - 2276)

^a u jednego pacjenta w kohorcie II stężenia etrawiryny przed podaniem dawki były mniejsze niż granica wykrywalności intensywnej PK podczas wizyty.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne etrawiryny nie różnią się istotnie w obrębie grupy wiekowej od 18 do 77 lat. Dane dotyczą 6 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Płeć

Nie zaobserwowano żadnych istotnych różnic właściwości farmakokinetycznych pomiędzy płciami. W badaniu uczestniczyła ograniczona liczba osób płci żeńskiej.

Rasa

Analiza właściwości farmakokinetycznych etrawiryny wśród pacjentów zakażonych wirusem HIV wykazała brak wyraźnych różnic w stopniu narażenia na etrawirynę pomiędzy pacjentami rasy białej, latynoskiej oraz czarnej. Właściwości farmakokinetycznych nie badano wśród przedstawicieli innych ras.

Zaburzenia czynności wątroby

Etrawiryna jest głównie metabolizowana i eliminowana przez wątrobę. W badaniu z zastosowaniem wielokrotnych dawek etrawiryny, przeprowadzonym z udziałem grupy 8 pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh) i grupy kontrolnej, składającej się z 8 ochotników oraz z udziałem grupy 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh) i grupy kontrolnej, składającej się z 8 ochotników wykazano, że stężenia etrawiryny w osoczu u osób z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u osób zdrowych. Jednakże, nie przeprowadzono badań dotyczących stężeń postaci niezwiązanej. Można spodziewać się zwiększonego stopnia narażenia na lek w postaci niezwiązanej. Nie sugeruje się modyfikacji dawki, ale zaleca się ostrożność u pacjentów

z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań, dotyczących stosowania produktu INTELENCE u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) i dlatego nie jest zalecany w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C

Analiza farmakokinetyki populacyjnej w badaniach DUET-1 i DUET-2 wykazała zmniejszony klirens (mogący potencjalnie prowadzić do zwiększonego narażenia na lek i do zmian w profilu bezpieczeństwa) dla etrawiryny u pacjentów zarażonych wirusem HIV-1 ze współistniejącym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i (lub) C. Z uwagi na ograniczoną dostępność danych na temat pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B i (lub) C należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu INTELENCE u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Nie oceniano właściwości farmakokinetycznych etrawiryny u osób z zaburzeniami czynności nerek. Wyniki badania bilansu masowego z zastosowaniem znakowanej ¹⁴C etrawiryny wskazują, że <1,2% podanej dawki etrawiryny jest wydalone z moczem. W moczu nie wykryto dawki leku w postaci niezmięnionej, dlatego ocenia się, że wpływ zaburzeń czynności nerek na wydalanie etrawiryny jest minimalny. Ponieważ etrawiryna w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby była w istotnym stopniu usuwana podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej (patrz punkt 4.2).

Ciąża i połóg

Badanie TMC114HIV3015 oceniało etrawirynę w dawce 200 mg, przyjmowaną dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, u 15 ciężarnych kobiet podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży i w połogu. Całkowita ekspozycja na etrawirynę podczas przyjmowania dawki 200 mg dwa razy na dobę, jako części schematu przeciwretrowirusowego, była generalnie większa w czasie ciąży niż podczas połogu (patrz Tabela 11). Te różnice były mniej zauważalne dla ekspozycji na niezwiązaną etrawirynę.

U kobiet otrzymujących etrawirynę w dawce 200 mg, przyjmowaną dwa razy na dobę, stwierdzono większe średnie wartości C_{max} , AUC_{12h} i C_{min} w czasie ciąży niż podczas połogu. Podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży średnie wartości tych parametrów były porównywalne.

Tabela 11: Wyniki farmakokinetyki całkowitej etrawiryny podczas podawania dawki 200 mg dwa razy na dobę jako części schematu przeciwretrowirusowego, w drugim i trzecim trymestrze ciąży oraz w połogu.			
Farmakokinetyka etrawiryny Średnia ± SD (mediana)	Etrawiryna 200 mg dwa razy na dobę w połogu N=10	Etrawiryna 200 mg dwa razy na dobę w drugim trymestrze N=13	Etrawiryna 200 mg dwa razy na dobę w trzecim trymestrze 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	5004 ± 2521 (5246)	6617 ± 2766 (6836)	6846 ± 1482 (6028)

^a n = 9 dla AUC_{12h}

Każda osoba badana miała własną kontrolę z indywidualnym porównaniem. Wartości C_{min} , C_{max} i AUC_{12h} całkowitej etrawiryny były, odpowiednio, 1,2-, 1,4- i 1,4-razy większe podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży w porównaniu do połogu, oraz, odpowiednio, 1,1, 1,4- i 1,2-razy większe podczas trzeciego trymestru w porównaniu do połogu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności etrawiryny przeprowadzono u myszy, szczurów, królików i psów. U myszy, jako miejsca docelowe działania leku, wskazano wątrobę oraz układ krzepnięcia.

Kardiomiopatię krwotoczną zaobserwowano wyłącznie u samców myszy i była ona następstwem ciężkiej koagulopatii, powstałej w wyniku niedoboru witaminy K. U szczurów, jako narządy docelowe działania leku, wskazano wątrobę, tarczycę oraz układ krzepnięcia. U myszy, narażenie na działanie leku było równoważne narażeniu u ludzi, a u szczurów było mniejsze niż występujące podczas leczenia zalecanymi dawkami. U psów wykryto zmiany w wątrobie i pęcherzyku żółciowym podczas narażenia na działanie leku około ośmiokrotnie większego niż występujące u ludzi podczas stosowania w zalecanych dawkach (200 mg 2 razy na dobę).

W badaniu przeprowadzonym na szczurach nie stwierdzono wpływu na łączenie się w pary lub płodność. Podczas stosowania etrawiryny u szczurów i królików nie obserwowano działania teratogenego, gdy stopień narażenia na działanie leku był taki sam, jak występujący u ludzi podczas stosowania w zalecanych dawkach. Etrawiryna nie miała wpływu na rozwój pourodzeniowy w trakcie karmienia piersią i po odstawieniu od piersi, gdy stopień narażenia matki na działanie leku był taki sam, jak występujący u ludzi podczas stosowania w zalecanych dawkach.

Etrawiryna nie działała rakotwórczo u szczurów i samców myszy. U samic myszy zaobserwowano częstsze występowanie gruczolaków i raków wątrobowo komórkowych. Uważa się na ogół, że zaobserwowane przypadki rozrostów wątrobowo komórkowych u samic myszy są specyficzne dla gryzoni i są związane z indukcją enzymów wątrobowych. Możliwość odniesienia tych wyników do ludzi jest ograniczona. Podczas podawania etrawiryny w największych badanych dawkach, wartość narażenia ogólnoustrojowego na jej działanie (określona na podstawie AUC) wynosiła 0,6 (myszy) oraz pomiędzy 0,2 i 0,7 (szczury) wartości obserwowanych u człowieka po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej (200 mg 2 razy na dobę).

Badania etrawiryny *in vitro* i *in vivo* nie wykazały działania mutagennego etrawiryny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

INTELENCE 25 mg tabletki

Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Laktoza jednowodna

INTELENCE 100 mg tabletki

Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Laktoza jednowodna

INTELENCE 200 mg tabletki

Hypromeloza
Silikonowana celuloza mikrokrystaliczna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

INTELENCE 25 mg tabletki

2 lata

8 tygodni po otwarciu butelki.

INTELENCE 100 mg tabletki

2 lata

INTELENCE 200 mg tabletki

2 lata

6 tygodni po otwarciu butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w szczelnie zamkniętej, oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią. Nie usuwać saszetek ze środkiem osuszającym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

INTELENCE 25 mg tabletki

Butelka jest wykonana z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), zawiera 120 tabletek i 2 saszetki ze środkiem osuszającym, z zakrętką polipropylenową (PP) zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci.

Każde opakowanie zawiera jedną butelkę.

INTELENCE 100 mg tabletki

Butelka jest wykonana z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), zawiera 120 tabletek i 3 saszetki ze środkiem osuszającym, z zakrętką polipropylenową (PP) zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci.

Każde opakowanie zawiera jedną butelkę.

INTELENCE 200 mg tabletki

Butelka jest wykonana z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), zawiera 60 tabletek i 3 saszetki ze środkiem osuszającym, z zakrętką polipropylenową (PP) zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci.

Każde opakowanie zawiera jedną butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Pacjenci, którzy nie mogą połknąć tabletki (tabletek) w całości, mogą rozpuścić je w szklance wody. Należy poinstruować pacjentów by:

- umieścić tabletkę (tabletki) w 5 ml (1 łyżeczka do herbaty) wody, lub przynajmniej tyle płynu by zakryć lek,
- dobrze wymieszać, aż woda będzie miała mleczną barwę,
- w razie potrzeby dodać więcej wody lub zamiennie soku pomarańczowego lub mleka (nie

- należy umieszczać tabletek w soku pomarańczowym lub mleku bez wcześniejszego rozpuszczenia w wodzie),
- wypić niezwłocznie,
 - szklankę należy kilkakrotnie przepłukać wodą, sokiem pomarańczowym lub mlekiem, które następnie za każdym razem należy wypić, aby upewnić się, że cała dawka została przyjęta.

Tabletki INTELENCE rozproszone w płynie należy przyjmować przed innymi płynami z lekami przeciwretrowirusowymi, które mogą wymagać jednoczesnego przyjmowania.

Pacjenta i jego opiekuna należy poinstruować, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym, jeśli nie są w stanie połączyć całej dawki po rozproszeniu w płynie (patrz punkt 4.4).

Należy unikać stosowania ciepłych (> 40°C) lub gazowanych napojów.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 sierpnia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.08.2024

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.