

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן
 (מעודכן 05.2013)

אושר – 3.16

תאריך __1.2.16__

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום: Intelence 100mg (1412931789); Intelence 200mg (1496133666)

שם בעל הרישום J-C Health Care Ltd.

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
מתי אין להשתמש בתכשיר?	אל תשתמשי בתכשיר כאשר הנך בהריון אלא באישור מפורש מהרופא. אין להניק בזמן השימוש בתכשיר זה. אין להשתמש אם הנך אלרגי ידועה רגישות לחומר הפעיל. אין להשתמש אם ידועה רגישות לחומר הפעיל אטרורין או לאחד ממרכיבי התרופה האחרים הרשומים בסעיף 6 "מידע נוסף"	אל תשתמשי בתכשיר כאשר הנך בהריון אלא באישור מפורש מהרופא. אין להניק בזמן השימוש בתכשיר זה. אין להשתמש אם הנך אלרגי ידועה רגישות לחומר הפעיל. אין להשתמש אם ידועה רגישות לחומר הפעיל אטרורין או לאחד ממרכיבי התרופה האחרים הרשומים בסעיף 6 "מידע נוסף"
אזהרות	(X) אינטלנס לא מרפאת את הזיהום בנגיף ה HIV, אלא מהווה חלק מטיפול שנועד להפחית את רמת הנגיף בדם. אינטלנס לא מפחיתה את הסיכון להדבקות אחרים בנגיף ה HIV באמצעות מגע מיני או דם לכן, יש להמשיך ולהשתמש באמצעי מניעה מתאימים (קונדום או שיטות אחרות המגנות מפני מעבר הנגיף) כדי להפחית את הסיכוי למגע עם נוזלי גוף כמו זרע, הפרשות מהנרתיק או דם, בעת מגע מיני.	(X) שוחח עם הרופא המטפל או הרוקח טרם נטילת אינטלנס. (X) אינטלנס לא מרפאת את הזיהום בנגיף ה HIV, אלא מהווה חלק מטיפול שנועד להפחית את רמת הנגיף בדם. גם במהלך הטיפול בתרופה, עדיין אפשר להדביק אחרים ב HIV אם כי הסיכון יורד הודות לטיפול יעיל כנגד הנגיף. אינטלנס לא מפחיתה את הסיכון להדבקות אחרים בנגיף ה HIV באמצעות מגע מיני או דם לכן, יש להמשיך ולהשתמש באמצעי מניעה מתאימים (קונדום או שיטות אחרות המגנות מפני מעבר הנגיף) כדי להפחית את הסיכוי למגע עם נוזלי גוף כמו זרע, הפרשות מהנרתיק או דם, בעת מגע מיני.
מיוחדות	(X) בזמן נטילת אינטלנס, תתכן התפתחות זיהומים או מחלות אחרות הקשורות בזיהום ב HIV. יש להקפיד לקיים קשר שוטף עם הרופא המטפל.	(X) יש להוועץ עם הרופא לגבי אמצעי הזהירות הנדרשים בכדי למנוע הדבקות אחרים בנגיף. (X) גם בזמן נטילת אינטלנס, תתכן התפתחות זיהומים או מחלות אחרות הקשורות בזיהום ב HIV. יש להקפיד לקיים קשר שוטף עם הרופא המטפל.
הנוגעות	(X) תכשיר זה אינו מאושר במטופלים מתחת לגיל 18	(X) תכשיר זה אינו מאושר בישראל במטופלים מתחת לגיל 18
לשימוש בתרופה:	(X) תכשיר זה אינו מיועד בדרך כלל למטופלים מעל גיל 65 אלא בהוראת רופא.	(X) תכשיר זה אינו מאושר בישראל במטופלים מתחת לגיל 18

<p>(X) תכשיר זה אינו מיועד בדרך כלל למטופלים מעל גיל 65 אלא בהוראת רופא.</p> <p>(X) בחולים מסויימים עם מחלת HIV מתקדמת הנוטלים קומבינציה של תרופות אנטיטרווירליות, שמשך הטיפול שלהם ארוך, עלולים לפתח מחלת עצם הנקראת אוסטאונקרוזיס (מוות של ריקמת עצם הנגרמת כתוצאה מאובדן אספקת דם לעצם).</p> <p>משך הטיפול בקומבינציית תרופות אנטיטרווירליות, שימוש בקורטיקוסטרואידים, צריכת אלכוהול, דיכוי חיסוני חמור, מדד מסת גוף גבוה יותר, בין היתר, עלולים להיות חלק מגורמי הסיכון להתפתחות מחלה זו. תסמינים של אוסטאונקרוזיס הינם קשיחות מפרקים, כאב (בעיקר בירך, בברך ובכתף) וקושי בתנועה. אם הינך מבחין באחד מתסמינים אלה, עליך ליידע את הרופא.</p> <p>(X) יש לדווח לרופא אם מתפתחת פריחה. במידה ומתפתחת פריחה היא בדרך כלל מופיעה מיד לאחר התחלת הטיפול נגד נגיף ה HIV ובדרך כלל נעלמת תוך שבוע – שבועיים, גם כאשר ממשיכים להשתמש בתרופה. לעיתים במהלך הטיפול באינטלנס ייתכן ותתרחש תגובת רגישות יתר (תגובה אלרגית הכוללת פריחה וחום) ואף התנפחות של הפנים, הלשון או הגרון וקשיי נשימה או בליעה) שעלולה להיות מסכנת חיים. הפריחה עלולה להיות חמורה ואף מסכנת חיים. יש לדווח לרופא מיידית באם יש לך פריחה אתה חווה תגובת רגישות יתר. הרופא יעץ לך כיצד להתמודד עם התסמינים או האם יש להפסיק את נטילת התרופה. אם הפסקת טיפול בגלל תגובת רגישות יתר, אין להתחיל מחדש טיפול באינטלנס.</p> <p>(X) לעיתים במהלך הטיפול עם אינטלנס, אתה יכול לחוות תגובה של רגישות יתר (תגובה אלרגית הכוללת פריחה וחום, אך גם התנפחות של הפנים, הלשון או הגרון, קשיי נשימה או קשיי בליעה) אשר יכולה להיות מסכנת חיים. פנה לרופא מיידית במידה ואתה חווה תגובה של רגישות יתר. הרופא יעץ לך מהו אופן הטיפול בתסמינים והאם יש להפסיק את הטיפול באינטלנס.</p> <p>(X) יש לדווח לרופא במידה ואתה והינך סובל או סבלת מבעיות בכבד, כולל הפטיטיס B ו/או C. הרופא שלך יעריך עד כמה חמורה מחלת הכבד שלך לפני שהוא יחליט האם תיקח את התרופה או לא.</p> <p>(X) יש לדווח לרופא אם הינך מבחין בשינוי בצורת הגוף או</p>	<p>(X) בחולים מסויימים עם מחלת HIV מתקדמת הנוטלים קומבינציה של תרופות אנטיטרווירליות, שמשך הטיפול שלהם ארוך, עלולים לפתח מחלת עצם הנקראת אוסטאונקרוזיס (מוות של ריקמת עצם הנגרמת כתוצאה מאובדן אספקת דם לעצם).</p> <p>משך הטיפול בקומבינציית תרופות אנטיטרווירליות, שימוש בקורטיקוסטרואידים, צריכת אלכוהול, דיכוי חיסוני חמור, מדד מסת גוף גבוה יותר, בין היתר, עלולים להיות חלק מגורמי הסיכון להתפתחות מחלה זו. תסמינים של אוסטאונקרוזיס הינם קשיחות מפרקים, כאב (בעיקר בירך, בברך ובכתף) וקושי בתנועה. אם הינך מבחין באחד מתסמינים אלה, עליך ליידע את הרופא.</p> <p>(X) יש לדווח לרופא אם מתפתחת פריחה. במידה ומתפתחת פריחה היא בדרך כלל מופיעה מיד לאחר התחלת הטיפול נגד נגיף ה HIV ובדרך כלל נעלמת תוך שבוע – שבועיים, גם כאשר ממשיכים להשתמש בתרופה. לעיתים הפריחה עלולה להיות חמורה ואף מסכנת חיים. יש לדווח לרופא מיידית באם יש לך פריחה. הרופא יעץ לך כיצד להתמודד עם התסמינים או האם יש להפסיק את נטילת התרופה.</p> <p>(X) לעיתים במהלך הטיפול עם אינטלנס, אתה יכול לחוות תגובה של רגישות יתר (תגובה אלרגית הכוללת פריחה וחום, אך גם התנפחות של הפנים, הלשון או הגרון, קשיי נשימה או קשיי בליעה) אשר יכולה להיות מסכנת חיים. פנה לרופא מיידית במידה ואתה חווה תגובה של רגישות יתר. הרופא יעץ לך מהו אופן הטיפול בתסמינים והאם יש להפסיק את הטיפול באינטלנס.</p> <p>(X) יש לדווח לרופא במידה ואתה סובל מבעיות בכבד, כולל הפטיטיס B ו/או C. הרופא שלך יעריך עד כמה חמורה מחלת הכבד שלך לפני שהוא יחליט האם תיקח את התרופה או לא.</p>	
--	---	--

<p>בכמות השומן בגוף. עליה במשקל, אובדן משקל או פיזור שונה מהרגיל של שומן הגוף עלול לקרות אם הנך נוטל שילוב של תרופות נוגדות נגיף ה-HIV.</p> <p>(X) יש לדווח לרופא מיידית אם הבחנת בתסמיני זיהום או דלקת כלשהם. בחלק מנשאי נגיף ה HIV בשלב מתקדם ובעלי עבר של זיהומים נלווים (opportunistic infections), סימנים ותסמינים של זיהומים קודמים יכולים לבוא לידי ביטוי מיד אחרי התחלת הטיפול בתרופה. יתכן והתסמינים מופיעים בעקבות השיפור בתגובה החיסונית של הגוף ויכולתו להלחם בזיהומים שיייתכן והיו נוכחים בגוף ללא תסמינים בולטים.</p> <p>(X) בנוסף לזיהומים הנלווים (opportunistic infections), בעיות אוטואימוניות (מצב המתרחש כאשר מערכת החיסון תוקפת רקמות גוף בריאות) עלולות גם להתרחש לאחר התחלת נטילת תרופות לטיפול בזיהום ב HIV. בעיות אוטואימוניות יכולות להופיע גם חודשים רבים לאחרת התחלת הטיפול. אם הינך מבחין בתסמינים כלשהם של זיהום או תסמינים כגון חולשת שרירים, חולשה המתחילה בידיים ובכפות הרגליים אשר עולה מעלה לכיוון מרכז הגוף, דפיקות לב מהירות (פלפיטציה), רעד או היפראקטיביות, ידע את הרופא באופן מידי.</p> <p>אם הינך רגיש/ה למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על כך לרופא לפני נטילת התרופה.</p>	<p>(X) יש לדווח לרופא אם הינך מבחין בשינוי בצורת הגוף או בכמות השומן בגוף. עליה במשקל, אובדן משקל או פיזור שונה מהרגיל של שומן הגוף עלול לקרות אם הנך נוטל שילוב של תרופות נוגדות נגיף ה-HIV.</p> <p>(X) יש לדווח לרופא מיידית אם הבחנת בתסמיני זיהום או דלקת כלשהם. בחלק מנשאי נגיף ה HIV בשלב מתקדם ובעלי עבר של זיהומים נלווים (opportunistic infections), סימנים ותסמינים של זיהומים קודמים יכולים לבוא לידי ביטוי מיד אחרי התחלת הטיפול בתרופה. יתכן והתסמינים מופיעים בעקבות השיפור בתגובה החיסונית של הגוף ויכולתו להלחם בזיהומים שיייתכן והיו נוכחים בגוף ללא תסמינים בולטים.</p> <p>(X) בנוסף לזיהומים הנלווים (opportunistic infections), בעיות אוטואימוניות (מצב המתרחש כאשר מערכת החיסון תוקפת רקמות גוף בריאות) עלולות גם להתרחש לאחר התחלת נטילת תרופות לטיפול ב-HIV. בעיות אוטואימוניות יכולות להופיע גם חודשים רבים לאחרת התחלת הטיפול. אם הינך מבחין בתסמינים כלשהם של זיהום או תסמינים כגון חולשת שרירים, חולשה המתחילה בידיים ובכפות הרגליים אשר עולה מעלה לכיוון מרכז הגוף, דפיקות לב מהירות (פלפיטציה), רעד או היפראקטיביות, ידע את הרופא באופן מידי.</p> <p>אם הינך רגיש/ה למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על כך לרופא לפני נטילת התרופה.</p>	
<p>אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח: ברוב המקרים ניתן לשלב נטילת אינטלנס ותרופות אחרות נוגדות נגיף ה HIV המשתייכות לקבוצה אחרת. עם זאת חלק מהשילובים אינם מומלצים ובמקרים מסויימים יש צורך בהגברת הניטור ו/או שינוי במנת התרופה. אי לכך תמיד יש לדווח לרופא אילו תרופות נוגדות נגיף ה HIV אחרות אתה נוטל, ולמלא אחר הוראותיו/הוראות גלבי התרופות שניתן לשלבן. חשוב לקרוא את</p>	<p>אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח: שילוב של אטזאנביר וריטונביר (ניתן לשלב ללא צורך בהתאמת המינון)</p> <p>(X) לא מומלץ ליטול אינטלנס ביחד עם התרופות הבאות:</p>	<p>תגובות בין תרופותיות:</p>

<p>העלון לצרכן המצורף לתרופות אלו.</p> <p>שילוב של אטזאנביר וריטונביר (ניתן לשלב ללא צורך בהתאמת המינון)</p> <p>(X) לא מומלץ ליטול אינטלנס ביחד עם התרופות הבאות:</p> <p>(X) שילוב של טיפונביר/ריטונביר (תרופה לטיפול בזיהון HIV),</p> <p>שילוב של פוסאמפרנביר וריטונביר</p> <p>(X) עם קרבמזפין, פנוברביטל ופניטואין (לטיפול בפרכוסים באפילפסיה)</p> <p>(X) עם ריפאמפיצין (ריפאמפיין) בגלל התווית נגד עם מעכבי פרטאז (boosted protease inhibitors), ריפאבוטין וריפאפנטין (לטיפול בזיהומים כגון שחפת)</p> <p>(X) עם תכשירים אחרים ממשפחת ה-NNRTI (אפאבירנז, נבירפין, דלבידיין)</p> <p>(X) עם תכשירים המכילים את הצמח St. John's Wort (היפריקום פרפורטום) (לטיפול בדיכאון).</p> <p>יש להוועץ ברופא אם הינך נוטל אחת מתרופות אלו.</p> <p>(X) אם הינך נוטל אחת מהתרופות הבאות ביחד עם אינטלנס, תיתכן השפעה על פעילותן או פעילות אינטלס. יש לדווח לרופא אם הנך נוטל אחת מהתרופות הבאות:</p> <p>(X) אמיודרון, בפרידיל, דיגוקסין, דיזופירמיד, פלקאיניד, לידוקאין, מקסילטין, פרופאפנון או קוינידין (לטיפול בבעיות בלב כגון קצב לב לא תקין).</p> <p>(X) ורפרין (להפחתת קרישיות הדם), רופאך יורה לך לבצע בדיקות דם.</p> <p>(X) פלוקונאזול, איטרקונאזול, קטוקונאזול, פוסאקונאזול או וריקונאזול (לטיפול בזיהומים פטרייתיים)</p> <p>(X) קלאריטרומיצין (אנטיביוטיקה)</p> <p>(X) ארטמטר או לומפאנטרין (תרופות לטיפול במלריה)</p> <p>(X) ריפאבוטין (אנטיביוטיקה)</p> <p>(X) ארטמטר / או לומפאנטרין (תרופה לטיפול במלריה)</p> <p>(X) ריפאבוטין (תרופה לטיפול בשחפת)</p> <p>(X) דיאזפאם (לטיפול בהפרעות שינה /או בחרדה)</p> <p>(X) דקסאמתאזון (קורטיקוסטרואיד לטיפול במגוון מצבים כמו דלקת ותגובה אלרגית)</p> <p>(X) בוספראויר (תרופה אנטי-יראלית לטיפול בזיהום הפטיטיס C)</p> <p>(X) אטורבסטאטין, פלובאסטאטין, לוואסטאטין, פיטאוואסטאטין,</p> <p>רוזורבאסטאטין או סימבאסטטין (להורדת רמת הכולסטרול בדם).</p> <p>(X) ציקלוספורין, סירולימוס או טקוולימוס (תרופות המדכאות את מערכת החיסון</p>	<p>(X) שילוב של טיפונביר וריטונביר, שילוב של פוסאמפרנביר וריטונביר</p> <p>(X) עם קרבמזפין, פנוברביטל ופניטואין (לטיפול באפילפסיה)</p> <p>(X) עם ריפאמפיצין (ריפאמפיין) ריפאבוטין וריפאפנטין (לטיפול בזיהומים כגון שחפת)</p> <p>(X) עם תכשירים אחרים ממשפחת ה NNRTI (אפאבירנז, נבירפין, דלבידיין)</p> <p>(X) עם תכשירים המכילים את הצמח St. John's Wort (היפריקום פרפורטום) (לטיפול בדיכאון).</p> <p>(X) יש להוועץ ברופא אם הינך נוטל אחת מתרופות אלו.</p> <p>(X) אם הינך נוטל אחת מהתרופות הבאות ביחד עם אינטלנס, תיתכן השפעה על פעילותן או פעילות אינטלס. יש לדווח לרופא אם הנך נוטל אחת מהתרופות הבאות:</p> <p>(X) אמיודרון, בפרידיל, דיגוקסין, דיזופירמיד, פלקאיניד, לידוקאין, מקסילטין, פרופאפנון או קוינידין (לטיפול בבעיות בלב כגון קצב לב לא תקין).</p> <p>(X) ורפרין (להפחתת קרישיות הדם), רופאך יורה לך לבצע בדיקות דם.</p> <p>(X) פלוקונאזול, איטרקונאזול, קטוקונאזול, פוסאקונאזול או וריקונאזול (לטיפול בזיהומים פטרייתיים)</p> <p>(X) קלאריטרומיצין (אנטיביוטיקה)</p> <p>(X) ארטמטר או לומפאנטרין (תרופות לטיפול במלריה)</p> <p>(X) ריפאבוטין (אנטיביוטיקה)</p> <p>(X) דיאזפאם (לטיפול בהפרעות שינה /או בחרדה)</p> <p>(X) דקסאמתאזון (קורטיקוסטרואיד לטיפול במגוון מצבים כמו דלקת ותגובה אלרגית)</p> <p>(X) אטורבסטאטין, פלובאסטאטין, לוואסטאטין, פיטאוואסטאטין,</p> <p>רוזורבאסטאטין או סימבאסטטין (להורדת רמת הכולסטרול בדם).</p> <p>(X) ציקלוספורין, סירולימוס או טקוולימוס (תרופות המדכאות את מערכת החיסון</p>	
---	---	--

<p>את מערכת החיסון הניתנות בדרך כלל למניעת דחיית שתל)</p> <p>(X) סילנדאפיל, ווארדנאפיל או טדאלאפיל (לטיפול בבעיות זיקפה ו/או יתר לחץ דם ראתי)</p> <p>(X) קלופידוגרל (תרופה למניעת היווצרות קרישי דם)</p> <p>(X) בוספראויר (תרופה אנטי ויראלית לטיפול בהפטיטיס C)</p> <p>(X) דולוטגראויר (תרופה נוגדת נגיף ה-HIV)</p> <p>(X) ברוב המקרים ניתן לשלב נטילת אינטלנס ותרופות אחרות נוגדות נגיף ה-HIV המשתייכות לקבוצה אחרת. עם זאת חלק מהשילובים אינם מומלצים ובמקרים מסוימים יש צורך בהגברת הניטור /או שינוי במנת התרופה. אי לכך תמיד יש לדווח לרופא אילו תרופות נוגדות נגיף ה-HIV אחרות אתה נוטל ולמלא אחר הוראותיו בזהירות לגבי התרופות שניתן לשלבן.</p>	<p>הניתנות בדרך כלל למניעת דחיית שתל)</p> <p>(X) סילנדאפיל, ווארדנאפיל או טדאלאפיל (לטיפול בבעיות זיקפה ו/או יתר לחץ דם ראתי)</p> <p>(X) קלופידוגרל (תרופה למניעת היווצרות קרישי דם)</p> <p>(X) בוספראויר (תרופה אנטי ויראלית לטיפול בהפטיטיס C)</p> <p>(X) דולוטגראויר (תרופה נוגדת נגיף ה-HIV)</p> <p>(X) ברוב המקרים ניתן לשלב נטילת אינטלנס ותרופות אחרות נוגדות נגיף ה-HIV המשתייכות לקבוצה אחרת. עם זאת חלק מהשילובים אינם מומלצים ובמקרים מסוימים יש צורך בהגברת הניטור ו/או שינוי במנת התרופה. אי לכך תמיד יש לדווח לרופא אילו תרופות נוגדות נגיף ה-HIV אחרות אתה נוטל ולמלא אחר הוראותיו בזהירות לגבי התרופות שניתן לשלבן</p>	
<p>(X) אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן הקצוב וזכרת עד 6 שעות מהמועד בו היית צריך ליטול את התרופה, יש ליטול מנה מיד כשזכרת ותמיד לאחר הארוחה ולחמשוך ליטול את המנה הבאה כרגיל. אם עברו יותר מ 6 שעות מהמועד בו היית צריך ליטול את התרופה, יש לדלג על המנה שנשכחה ולהמשיך בנטילת המנה הבאה כרגיל. בשום אופן אין ליטול שתי מנות ביחד בכדי לפצות על מנה שנשכחה!</p> <p>כיצד תוכל לסייע להצלחת הטיפול?</p> <p>(X) עליך להשלים את הטיפול שהומלץ על ידי הרופא</p> <p>(X) גם אם חל שיפור במצב בריאותך אין להפסיק הטיפול בתרופה או בתרופות אחרות נוגדות נגיף ה HIV ללא התייעצות עם רופא. טיפול בנגיף ה-HIV עשוי לשפר את תחושת החיוניות ואת איכות החיים, אך הפסקת הטיפול ללא אישור הרופא עלולה להגדיל את הסיכון להתפתחות עמידות הנגיף.</p>	<p>(X) אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן הקצוב וזכרת עד 6 שעות מהמועד בו היית צריך ליטול את התרופה, יש ליטול מנה מיד כשזכרת ותמיד לאחר הארוחה. אם עברו יותר מ 6 שעות מהמועד בו היית צריך ליטול את התרופה, יש לדלג על המנה שנשכחה ולהמשיך בנטילת המנה הבאה כרגיל. בשום אופן אין ליטול שתי מנות ביחד בכדי לפצות על מנה שנשכחה!</p> <p>כיצד תוכל לסייע להצלחת הטיפול?</p> <p>(X) עליך להשלים את הטיפול שהומלץ על ידי הרופא</p> <p>(X) גם אם חל שיפור במצב בריאותך אין להפסיק הטיפול בתרופה או בתרופות אחרות נוגדות נגיף ה HIV ללא התייעצות עם רופא. טיפול בנגיף ה HIV עשוי לשפר את תחושת החיוניות ואת איכות החיים, אך הפסקת הטיפול ללא אישור הרופא עלולה להגדיל את הסיכון להתפתחות עמידות הנגיף.</p>	<p>כיצד תשתמש בתרופה:</p>
<p>כמו בכל תרופה, השימוש באינטלנס עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.</p> <p>(X) <u>תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת:</u></p> <p>במהלך טיפול ב HIV עלול להתרחש עלייה במשקל וברמות</p>	<p>כמו בכל תרופה, השימוש באינטלנס עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.</p> <p>(X) <u>תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת:</u></p>	<p>תופעות לוואי:</p>

(X) נפוץ מאוד (דווחו ביותר ממשמש אחד

מתוך 10 משתמשים)

פריחה עורית בדרך כלל בדרגה קלה או בינונית. במקרים נדירים הפריחה יכולה להיות מסכנת חיים ולכן אם מתפתחת פריחה חשוב לדווח לרופא מיידית על מנת שיעץ לך כיצד לטפל בה והאם יש להפסיק טיפול בתרופה. (X) תופעות לוואי האופייניות לשילוב תרופות נוגדות נגיף ה-HIV:

יש לדווח לרופא אם הינך מבחין בשינוי בצורת הגוף או בכמות השומן בגוף. עליה במשקל, אובדן משקל או פיזור שונה מהרגיל של השומן עלול לקרות אם הנך נוטל שילוב של תרופות נוגדות נגיף ה-HIV.

- יש לדווח לרופא מיידית אם הבחנת בתסמיני זיהום כלשהם. בחולים מסוימים במצב מתקדם של זיהום בנגיף ה-HIV ובעלי עבר של זיהומים נלווים (opportunistic infection), סימנים ותסמינים של זיהום קודם יכולים לבוא לידי ביטוי מיד אחרי הטיפול נוגד הנגיף. יתכן והתסמינים מופיעים בעקבות השיפור בתגובה החיסונית של הגוף ויכולתו להלחם בזיהומים שיתכן והיו נוכחים בגוף ללא תסמינים בולטים.

בכל מקרה שבו הנך מרגיש תופעות לוואי שלא ציינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית עליך להתייעץ עם הרופא מייד.

(X) בנוסף לזיהומים הנלווים (opportunistic infections) בעיות אוטואימוניות (מצב המתרחש כאשר מערכת החיסון תוקפת רקמות גוף בריאות) עלולות גם להתרחש לאחר התחלת נטילת תרופות לטיפול ב-HIV. בעיות אוטואימוניות יכולות להופיע גם חודשים רבים לאחר התחלת הטיפול. אם הנך מבחין בתסמינים כלשהם של זיהום או תסמינים כגון חולשת שרירים, חולשה המתחילה בידיים ובכפות הרגליים אשר עולה מעלה לכיוון מרכז הגוף, דפיקות לב מהירות (פלפיטציה), רעד או היפראקטיביות, ידע את הרופא באופן מייד.

תגובה אלרגית חריפה המתבטאת בפריחה עם שלפוחיות על העור, התנפחות הפנים, השפתיים והפה, קשיי נשימה ובלעיה, חום, ידע את הרופא באופן מייד.

סימנים ותסמינים של בעיות בכבד כגון הצהבת העור ולובן העין, שתן כהה, צואה בהירה, בחילה והקאה, אובדן תאבון, כאב בבטן הימנית העליונה.

כאב, רגישות או חולשה של השרירים – אלה עלולים להיות

הליפידים בדם והגלוקוז. הדבר קשור חלקית לשיקום הבריאות

ואורח חיים, ובמקרה של הליפידים בדם לעיתים לתרופות ה-HIV

עצמן. הרופא יבדוק אותך לשינויים אלה.

(X) נפוץ מאוד (דווחו ביותר ממשמש אחד מתוך 10

משתמשים)

פריחה עורית בדרך כלל בדרגה קלה או בינונית. במקרים נדירים **דווחה הפריחה חמורה** שיוכלה להיות מסכנת חיים ולכן אם מתפתחת פריחה חשוב לדווח לרופא מיידית על מנת שיעץ לך כיצד לטפל בה והאם יש להפסיק טיפול בתרופה. (X) תופעות לוואי האופייניות לשילוב תרופות נוגדות נגיף ה-HIV:

יש לדווח לרופא אם הינך מבחין בשינוי בצורת הגוף או בכמות השומן בגוף. עליה במשקל, אובדן משקל או פיזור שונה מהרגיל של השומן עלול לקרות אם הנך נוטל שילוב של תרופות נוגדות נגיף ה-HIV.

יש לדווח לרופא אם הינך מבחין בשינוי בצורת הגוף או בכמות השומן בגוף. עליה במשקל, אובדן משקל או פיזור שונה מהרגיל של השומן עלול לקרות אם הנך נוטל שילוב של תרופות נוגדות נגיף ה-HIV.

יש לדווח לרופא מיידית אם הבחנת בתסמיני זיהום כלשהם. בחולים מסוימים במצב מתקדם של זיהום בנגיף ה-HIV ובעלי עבר של זיהומים נלווים (opportunistic infection), סימנים ותסמינים של זיהום קודם יכולים לבוא לידי ביטוי מיד אחרי התחלת הטיפול נוגד הנגיף. יתכן והתסמינים מופיעים בעקבות השיפור בתגובה החיסונית של הגוף ויכולתו להלחם בזיהומים שיתכן והיו נוכחים בגוף ללא תסמינים בולטים.

בכל מקרה שבו הנך מרגיש תופעות לוואי שלא ציינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית עליך להתייעץ עם הרופא מייד.

(X) בנוסף לזיהומים הנלווים (opportunistic infections) בעיות אוטואימוניות (מצב המתרחש כאשר מערכת החיסון תוקפת רקמות גוף בריאות) עלולות גם להתרחש לאחר התחלת נטילת תרופות לטיפול ב-HIV. בעיות אוטואימוניות יכולות להופיע גם חודשים רבים לאחר התחלת הטיפול. אם הנך מבחין בתסמינים כלשהם של זיהום או תסמינים כגון חולשת שרירים, חולשה המתחילה בידיים ובכפות הרגליים אשר עולה מעלה לכיוון מרכז הגוף, דפיקות לב מהירות (פלפיטציה), רעד או היפראקטיביות, ידע את הרופא באופן מייד.

תגובה אלרגית חריפה המתבטאת בפריחה עם שלפוחיות על העור, התנפחות הפנים, השפתיים והפה, קשיי נשימה ובלעיה, חום, ידע את הרופא באופן מייד.

סימנים ותסמינים של בעיות בכבד כגון הצהבת העור ולובן העין, שתן כהה, צואה בהירה, בחילה והקאה, אובדן תאבון, כאב בבטן הימנית העליונה.

כאב, רגישות או חולשה של השרירים – אלה עלולים להיות

<p><u>סימנים של פירוק השרירים (rhabdomyolysis).</u></p> <p><u>עייפות חריפה, פצעים בפה, דלקת והתנפחות בעיניים.</u></p> <p><u>תופעות לוואי נפוצות (דווחו באחד עד 10 משתמשים מתוך 100 משתמשים):</u></p> <p><u>(X) שינוי בערכי בדיקות הדם, לדוגמא: ספירת כדוריות אדומות נמוכה, ספירת טסיות דם נמוכה, רמות שומנים בדם גבוהות או בלתי תקינות, ערכי כולסטרול גבוהים, רמת סוכר גבוהה.</u></p> <p>(X) כאב ראש, דקירות או כאב בידיים או ברגליים, חוסר תחושה, נדודי שינה, חרדה, עייפות.</p> <p>(X) שלשול, בחילה, הקאות, צרבת, כאב בטן, דלקת בקיבה, גזים.</p> <p>(X) כשל כלייתי, לחץ דם גבוה, התקף לב, סוכרת.</p> <p>(X) שינוי בצורת הגוף או בכמות השומן בגוף, הזעת לילה</p> <p><u>(X) שבץ</u></p> <p><u>תופעות לוואי לא נפוצות (דווחו ב עד אחד מתוך 100 משתמשים עד 10 משתמשים מתוך 1000 משתמשים):</u></p> <p>כאב בחזה /לחץ בחזה, קצב לב לא סדיר</p> <p>אובדן תחושה בעור, נימנום, פרכוסים, אובדן זיכרון, התעלפות, הפרעה בעירנות, ישנוניות, רעד, שבץ</p> <p>טיטוש ראייה, סחרחורת</p> <p>קשיי נשימה</p> <p>נפיחות של הבטן, דלקת הלב, עצירות, יובש בפה, הקאה של דם, ניסיון להקיא ללא הצלחה, דלקת בפה.</p> <p>גרד, הזעה מוגברת, יובש בעור, התנפחות של הפנים ו/או הגרון.</p> <p>ירידה בתאבון</p> <p>איטיות בתנועה</p> <p>תגובה אלרגית (רגישות יתר), סימפטומים של זיהום (לדוגמא חום ובלטות לימפה מוגדלות)</p> <p>בעיות כבד כגון הפטיטיס</p> <p>התנפחות שדיים בגברים</p> <p>בעיות שינה, חלומות לא שגרתיים, בלבול, חוסר התמצאות, עצבנות.</p> <p><u>שינוי בצורת הגוף הקשור לשינוי בפיזור השומן.</u></p> <p><u>תופעות לוואי ששכיחותן לא ידועה (לא ניתן להעריכה מהמידע הקיים)</u></p> <p>-תגובות רגישות יתר חמורות המאופיינות בפריחה המלווה בחום ובדלקת של איבר כלשהו כגון הפטיטיס.</p> <p>-כאב בשרירים, מתיחות או חולשה. ההפרעות בשרירים יכולות להיות חמורות.</p> <p><u>חלק מתופעות הלוואי אופייניות לתרופות ספציפיות לטיפול בנגיף ה-HIV בין התופעות הללו נכללת - immune reconstitution</u></p>	<p>תגובה אלרגית חריפה המתבטאת בפריחה עם שלפוחיות על העור, התנפחות הפנים, השפתיים והפה, קשיי נשימה ובליעה, חום, ידע את הרופא באופן מיידי.</p> <p>סימנים ותסמינים של בעיות בכבד כגון הצהבת העור ולובן העין, שתן כהה, צואה בהירה, בחילה והקאה, אובדן תאבון, כאב בבטן הימנית העליונה.</p> <p>כאב, רגישות או חולשה של השרירים –אלה עלולים להיות סימנים של פירוק השרירים (rhabdomyolysis).</p> <p>עייפות חריפה, פצעים בפה, דלקת והתנפחות בעיניים.</p> <p><u>תופעות לוואי נפוצות (דווחו באחד עד 10 משתמשים מתוך 100 משתמשים):</u></p> <p>(X) שינוי בערכי בדיקות הדם, לדוגמא: ספירת כדוריות אדומות נמוכה, ספירת טסיות דם נמוכה, רמות שומנים בדם גבוהות או בלתי תקינות, ערכי כולסטרול גבוהים, רמת סוכר גבוהה.</p> <p>(X) כאב ראש, דקירות או כאב בידיים או ברגליים, חוסר תחושה, נדודי שינה, חרדה, עייפות.</p> <p>(X) שלשול, בחילה, הקאות, צרבת, כאב בטן, דלקת בקיבה, גזים.</p> <p>(X) כשל כלייתי, לחץ דם גבוה, התקף לב, סוכרת.</p> <p>(X) שינוי בצורת הגוף או בכמות השומן בגוף, הזעת לילה</p> <p><u>תופעות לוואי לא נפוצות (דווחו באחד עד 10 משתמשים מתוך 1000 משתמשים):</u></p> <p>כאב בחזה /לחץ בחזה, קצב לב לא סדיר</p> <p>אובדן תחושה בעור, נימנום, פרכוסים, אובדן זיכרון, התעלפות, הפרעה בעירנות, ישנוניות, רעד, שבץ</p> <p>טיטוש ראייה, סחרחורת</p> <p>קשיי נשימה</p> <p>נפיחות של הבטן, דלקת הלב, עצירות, יובש בפה, הקאה של דם, ניסיון להקיא ללא הצלחה, דלקת בפה.</p> <p>גרד, הזעה מוגברת, יובש בעור, התנפחות של הפנים ו/או הגרון.</p> <p>ירידה בתאבון</p> <p>איטיות בתנועה</p> <p>תגובה אלרגית (רגישות יתר), סימפטומים של זיהום (לדוגמא חום ובלטות לימפה מוגדלות)</p> <p>בעיות כבד כגון הפטיטיס</p> <p>התנפחות שדיים בגברים</p> <p>בעיות שינה, חלומות לא שגרתיים, בלבול, חוסר התמצאות, עצבנות.</p> <p><u>שינוי בצורת הגוף הקשור לשינוי בפיזור השומן.</u></p> <p><u>תופעות לוואי ששכיחותן לא ידועה (לא ניתן להעריכה מהמידע הקיים)</u></p> <p>-תגובות רגישות יתר חמורות המאופיינות בפריחה המלווה בחום ובדלקת של איבר כלשהו כגון הפטיטיס.</p> <p>-כאב בשרירים, מתיחות או חולשה. ההפרעות בשרירים יכולות להיות חמורות.</p> <p><u>חלק מתופעות הלוואי אופייניות לתרופות ספציפיות לטיפול בנגיף ה-HIV בין התופעות הללו נכללת - immune reconstitution</u></p>	
--	--	--

גרד, הזעה מוגברת, יובש בעור, התנפחות של הפנים ו/או הגרון.
ירידה בתאבון
איטיות בתנועה
תגובה אלרגית (רגישות יתר), סימפטומים של זיהום (לדוגמה חום ובלוטות לימפה מוגדלות) בעיות כבד כגון הפטיטיס התנפחות שדיים בגברים בעיות שינה, חלומות לא שגרתיים, בלבול, חוסר התמצאות, עצבנות.
שינוי בצורת הגוף הקשור לשינוי בפיזור השומן.
תופעות לוואי ששייכותן לא ידועה (לא ניתן להעריכה מהמידע הקיים)
תגובות רגישות יתר חמורות המאופיינות בפריחה המלווה בחום ובדלקת של איבר כלשהו כגון הפטיטיס.
- כאב בשרירים, מתיחות או חולשה.
הפרעות בשרירים יכולות להיות חמורות.
חלק מתופעות הלוואי אופייניות לתרופות ספציפיות לטיפול בנגיף ה-HIV בין התופעות הללו נכללת immune reconstitution syndrome (תסמונת התאוששות של המערכת החיסונית). בחלק מהמטופלים עם זיהום מתקדם ב-HIV, והיסטוריה של זיהומים אופורטוניסטיים (זיהום שנגרם על-ידי אורגניזם שרק לעיתים נדירות גורם מחלה באנשים בריאים, אך גורם לעיתים קרובות מחלה באנשים עם מערכת חיסון מוחלשת, לדוגמה, בחולים בזיהום ב-HIV, או בחולים שעברו כימותרפיה) וסימנים וסימפטומים של דלקת מזיהומים קודמים יכולים להתרחש בסמיכות להתחלת הטיפול בנגיף ה-HIV, כולל באינטלנס.
בנוסף לזיהומים האופורטוניסטיים, הפרעות אוטואימוניות (מצב המתרחש כאשר המערכת החיסונית תוקפת רקמות גוף בריאות) יכולות להתרחש אחרי שאתה מתחיל ליטול תרופות לטיפול בנגיף ה-HIV. הפרעות אוטואימוניות יכולות גם להתרחש הרבה חודשים אחרי הפסקת הטיפול.

syndrome (תסמונת התאוששות של המערכת החיסונית).
בחלק מהמטופלים עם זיהום מתקדם ב-HIV, והיסטוריה של זיהומים אופורטוניסטיים (זיהום שנגרם על-ידי אורגניזם שרק לעיתים נדירות גורם מחלה באנשים בריאים, אך גורם לעיתים קרובות מחלה באנשים עם מערכת חיסון מוחלשת, לדוגמה, בחולים בזיהום ב-HIV, או בחולים שעברו כימותרפיה) וסימנים וסימפטומים של דלקת מזיהומים קודמים יכולים להתרחש בסמיכות להתחלת הטיפול בנגיף ה-HIV, כולל באינטלנס.
בנוסף לזיהומים האופורטוניסטיים, הפרעות אוטואימוניות (מצב המתרחש כאשר המערכת החיסונית תוקפת רקמות גוף בריאות) יכולות להתרחש אחרי שאתה מתחיל ליטול תרופות לטיפול בנגיף ה-HIV. הפרעות אוטואימוניות יכולות גם להתרחש הרבה חודשים אחרי הפסקת הטיפול.

אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעות לוואי שלא הוזכרו בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il)
המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור:

<https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעות לוואי שלא הוזכרו בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

מצ"ב העלון, שבו מסומנות החמרות המבוקשות על רקע צהוב שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך 1.2.16

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא (מעודכן 05.2013)

תאריך 1.2.16

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום Intelence 100mg (1412931789); Intelence 200mg (1496133666)

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

החמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>INTELENCE must always be given in combination with other antiretroviral medicinal products.</p> <p><u>Adults</u> The recommended dose of INTELENCE is 200 mg (one 200 mg tablet or two 100 mg tablets) taken orally twice daily (b.i.d.), following a meal (see section 5.2).</p> <p><u>Children (less than 12 years of age) and adolescents (12 to 17 years of age)</u> Treatment with INTELENCE is not approved in Israel in children and adolescents.</p> <p><u>Elderly</u> Limited information is available in this population (see sections 4.4 and 5.2). There is limited information regarding the use of INTELENCE in patients > 65 years of age (see section 5.2), therefore caution should be used in this population.</p> <p><u>Hepatic impairment</u> No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic</p>	<p>INTELENCE must always be given in combination with other antiretroviral medicinal products.</p> <p><u>Adults</u> The recommended dose of INTELENCE is 200 mg (one 200 mg tablet or two 100 mg tablets) taken orally twice daily (b.i.d.), following a meal (see section 5.2).</p> <p><u>Children (less than 12 years of age) and adolescents (12 to 17 years of age)</u> Treatment with INTELENCE is not approved in children and adolescents.</p> <p><u>Elderly</u> Limited information is available in this population (see sections 4.4 and 5.2).</p> <p><u>Hepatic impairment</u> No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic</p>	<p>Posology, dosage & administration</p>

impairment (Child-Pugh score A or B). INTELENCE should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment. The pharmacokinetics of INTELENCE have not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score C) (see sections 4.4 and 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is required in patients with renal impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Pregnancy and postpartum

Based on limited data available, no dose adjustment is required during pregnancy and postpartum (see section 5.2).

impairment (Child-Pugh score A or B). The pharmacokinetics of INTELENCE have not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score C) (see sections 4.4 and 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is required in patients with renal impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Patients should be advised that current antiretroviral therapy does not cure HIV and has not been proven to prevent the transmission of HIV to others through blood or sexual contact. Appropriate precautions should continue to be employed.

INTELENCE should optimally be combined with other antiretrovirals that exhibit activity against the patient's virus (see section 5.1).

A decreased virologic response to etravirine was observed in patients with viral strains harbouring 3 or more among the following mutations V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, and G190A/S (see section 5.1).

Conclusions regarding the relevance of particular mutations or mutational patterns are subject to change with additional data, and it is recommended to always consult current interpretation systems for analysing resistance test results.

No data other than drug-drug interaction data (see section 4.5) are available when etravirine is combined with raltegravir or maraviroc.

~~Clinical studies are ongoing in HIV-1 infected children and adolescents (between the ages of 6 and 17 years,~~

Patients should be advised that current antiretroviral therapy does not cure HIV and has not been proven to prevent the transmission of HIV to others through blood or sexual contact. Appropriate precautions should continue to be employed.

Clinical studies are ongoing in HIV-1 infected children and adolescents (between the ages of 6 and 17 years, inclusive).

Severe Skin and Hypersensitivity Reactions

Severe, potentially life-threatening, and fatal skin reactions have been reported with INTELENCE; Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis have been rarely (< 0.1%) reported.

Hypersensitivity reactions including DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) have also been reported and were characterized by rash, constitutional findings, and infrequently organ

Special Warnings and Special Precautions for Use

inclusive).

Severe Skin and Hypersensitivity Reactions

Severe, potentially life-threatening, and fatal skin reactions have been reported with INTELENCE; Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis have been rarely (<0.1%) reported. Hypersensitivity reactions including DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) have also been reported and were characterized by rash, constitutional findings, and infrequently organ dysfunction, including hepatic failure (see section 4.8).

Discontinue INTELENCE immediately if signs or symptoms of severe skin reactions or hypersensitivity reactions develop (including, but not limited to, severe rash or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, hepatitis, eosinophilia). Clinical status including liver transaminases should be monitored and appropriate therapy initiated. Delay in stopping INTELENCE treatment after the onset of severe rash may result in a life-threatening reaction.

Severe cutaneous and hypersensitivity reactions
Severe cutaneous adverse drug reactions have been reported with INTELENCE; Stevens-Johnson Syndrome and erythema multiforme have been rarely (<0.1%) reported. Treatment with INTELENCE should be discontinued if a severe cutaneous reaction develops.

The clinical data are limited and an increased risk of cutaneous reactions in patients with a history of NNRTI-associated cutaneous reactions cannot be excluded. Caution should be observed in such patients, especially in case of history of a severe cutaneous drug reaction.

Cases of severe hypersensitivity syndromes, including DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic

dysfunction, including hepatic failure (see section 4.8).

Discontinue INTELENCE immediately if signs or symptoms of severe skin reactions or hypersensitivity reactions develop (including, but not limited to, severe rash or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, hepatitis, eosinophilia). Clinical status including liver transaminases should be monitored and appropriate therapy initiated. Delay in stopping INTELENCE treatment after the onset of severe rash may result in a life-threatening reaction.

Rash

Rash has been reported with INTELENCE. Most frequently, rash was mild to moderate, occurred in the second week of therapy and was infrequent after week 4. Rash was mostly self-limiting and generally resolved within 1 to 2 weeks on continued therapy. The incidence of rash was higher in females (see section 4.8).

Elderly

Experience in geriatric patients is limited: In the Phase III trials, 6 patients aged 65 years or older and 53 patients aged 56-64 years received INTELENCE. The type and incidence of adverse events in patients > 55 years of age were similar to the ones in younger patients (see sections 4.2 and 5.2).

Patients with coexisting conditions

Liver disease

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh score A or B). The

Symptoms) and TEN (toxic epidermal necrolysis), sometimes fatal, have been reported with the use of INTELENCE (see section 4.8). The DRESS syndrome is characterised by rash, fever, eosinophilia and systemic involvement (including, but not limited to, severe rash or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, hepatitis and eosinophilia). Time to onset is usually around 3-6 weeks and the outcome in most cases is favourable upon discontinuation and after initiation of corticosteroid therapy.

Patients should be informed to seek medical advice if severe rash or hypersensitivity reactions occur. Patients who are diagnosed with a hypersensitivity reaction whilst on therapy must discontinue INTELENCE immediately.

Delay in stopping INTELENCE treatment after the onset of severe rash may result in a life-threatening reaction.

Patients who have stopped treatment due to hypersensitivity reactions should not restart therapy with INTELENCE.

Rash

Rash has been reported with INTELENCE. Most frequently, rash was mild to moderate, occurred in the second week of therapy and was infrequent after week 4. Rash was mostly self-limiting and generally resolved within 1 to 2 weeks on continued therapy.

When prescribing INTELENCE to females, prescribers should be aware

The incidence of rash was higher in females (see section 4.8).

Elderly

Experience in geriatric patients is limited: In the Phase III trials, 6 patients aged 65 years or older and 53 patients aged 56-64 years received INTELENCE. The type and incidence of adverse events in patients > 55 years of

pharmacokinetics of INTELENCE have not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score C) (see sections 4.2 and 5.2).

Renal disease

Since the renal clearance of etravirine is negligible (< 1.2%), a decrease in total body clearance is not expected in patients with renal impairment. No special precautions or dose adjustments are required in patients with renal impairment. As etravirine is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by haemodialysis or peritoneal dialysis (see sections 4.2 and 5.2).

Fat redistribution

Combination antiretroviral therapy (CART) has been associated with redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV infected patients. The long-term consequences of these events are currently unknown. Knowledge about the mechanism is incomplete. A connection between visceral lipomatosis and PIs and lipodystrophy and nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) has been hypothesised. A higher risk of lipodystrophy has been associated with individual factors such as older age and with drug related factors such as longer duration of antiretroviral treatment and associated metabolic disturbances. Clinical examination should include evaluation for physical signs of fat redistribution (see section 4.8).

Immune reconstitution syndrome

In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of

age were similar to the ones in younger patients (see sections 4.2 and 5.2).

Pregnancy

Given the increased etravirine exposure during pregnancy, caution should be applied for those pregnant patients that require concomitant medications or have comorbidities that may further increase etravirine exposure.

Patients with coexisting conditions

Liver disease

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child Pugh score A or B). The pharmacokinetics of INTELENCE have not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh score C) (see sections 4.2 and 5.2).

Renal disease

Since the renal clearance of etravirine is negligible (< 1.2%), a decrease in total body clearance is not expected in patients with renal impairment. No special precautions or dose adjustments are required in patients with renal impairment. As etravirine is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by haemodialysis or peritoneal dialysis (see sections 4.2 and 5.2).

Patients with coexisting conditions

Hepatic impairment

Etravirine is primarily metabolised and eliminated by the liver and highly bound to plasma proteins. Effects on unbound exposure could be expected (has not been studied) and therefore caution is advised in patients with moderate hepatic impairment. INTELENCE has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) and its use is therefore not recommended in this group of patients (see sections 4.2 and 5.2).

Co-infection with HBV (hepatitis B virus) or HCV (hepatitis C virus)

Caution should be exercised in patients co-infected with hepatitis B or C virus due to the current limited data available. A potential increased risk of liver enzymes increase cannot

CART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first weeks or months of initiation of CART. Relevant examples are cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary.

Autoimmune disorders such as Graves' disease have also been reported to occur in the setting of immune reactivation; however, the time to onset is more variable, and can occur many months after initiation of treatment (see section 4.8).

Interactions with medicinal products

For information on interactions with medicinal products see section 4.5.

Osteonecrosis

Although the etiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported particularly in patients with advanced HIV disease and/or long-term exposure to CART. Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Lactose intolerance and lactase deficiency

Each tablet of intelence 100 mg contains 160 mg of lactose. Patients with rare

be excluded.

Weight and metabolic parameters

An increase in weight and in levels of blood lipids and glucose may occur during antiretroviral therapy. Such changes may in part be linked to disease control and life style. For lipids, there is in some cases evidence for a treatment effect, while for weight gain there is no strong evidence relating this to any particular treatment. For monitoring of blood lipids and glucose reference is made to established HIV treatment guidelines. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate.

Fat redistribution

Combination antiretroviral therapy (CART) has been associated with redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV infected patients. The long term consequences of these events are currently unknown. Knowledge about the mechanism is incomplete. A connection between visceral lipomatosis and PIs and lipodystrophy and nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) has been hypothesised. A higher risk of lipodystrophy has been associated with individual factors such as older age and with drug related factors such as longer duration of antiretroviral treatment and associated metabolic disturbances. Clinical examination should include evaluation for physical signs of fat redistribution (see section 4.8).

Immune reconstitution syndrome

In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of CART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first weeks or months of initiation of CART. Relevant examples are cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary.

hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported to occur in the setting of immune reactivation; however, the time to onset is more variable, and can occur many months after initiation of treatment (see section 4.8).

[Interactions with medicinal products](#)
[For information on interactions with medicinal products see section 4.5.](#)

Osteonecrosis

Although the etiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported particularly in patients with advanced HIV disease and/or long-term exposure to CART. Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Interactions with medicinal products

It is not recommended to combine etravirine with tipranavir/ritonavir, due to a marked pharmacokinetic interaction (76% decrease of etravirine AUC) that could significantly impair the virologic response to etravirine.

For further information on interactions with medicinal products see section 4.5.

Lactose intolerance and lactase deficiency

Each tablet of intelence 100 mg contains 160 mg of lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

**Interaction with
Other Medicaments
and Other Forms of
Interaction**

Medicinal products that affect etravirine exposure

Etravirine is metabolised by cytochrome P450 (CYP) 3A, CYP2C9 and CYP2C19 followed by glucuronidation of the metabolites by uridine diphosphate glucuronosyl transferase

(UDPGT). Medicinal products that induce CYP3A, CYP2C9, or CYP2C19 may increase the clearance of etravirine resulting in lowered plasma concentrations of etravirine. Co-administration of INTELENCE and medicinal products that inhibit CYP3A, CYP2C9, or CYP2C19 may decrease the clearance of etravirine and may result in increased plasma concentrations of etravirine.

Medicinal products that are affected by the use of etravirine

Etravirine is a weak inducer of CYP3A. Co-administration of INTELENCE with medicinal products primarily metabolised by CYP3A may result in decreased plasma concentrations of such medicinal products, which could decrease or shorten their therapeutic effects. Etravirine is a weak inhibitor of CYP2C9 and CYP2C19. Etravirine is also a weak inhibitor of P-glycoprotein ~~but not a substrate~~. Co-administration with medicinal products primarily metabolised by CYP2C9 or CYP2C19 or transported by P-glycoprotein may result in increased plasma concentrations of such medicinal products, which could increase or prolong their therapeutic effect or **alter their** adverse events profile.

Known and theoretical interactions with selected antiretrovirals and non-antiretroviral medicinal products are listed in the tables [below.1](#)

Interaction table*

Interactions between etravirine and co-administered medicinal products are listed in the tables [below.1](#) (increase is indicated as “↑”, decrease as “↓”, no change as “↔”, not done as “ND”, once daily as “q.d.”, once daily in the morning as “q.a.m.” and twice daily as “b.i.d.”).

~~Drug Interactions—Etravirine co-administered with antiretroviral medicinal products~~

Co-administered Medicinal Product	Dose of Co-administered Medicinal Product (mg)	Medicinal Product Assessed	AUC	C_{min}
Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)				
NNRTIs (e.g., efavirenz, nevirapine, delavirdine, rilpivirine)	It is not recommended to co-administer INTELENCE with other NNRTIs.			
Nucleoside or Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs/N[<i>t</i>]RTIs)				
Didanosine	400 q.d.	didanosine	↔	ND
		etravirine	↔	↔
The combination of INTELENCE and didanosine can be used without dose adjustments. As didanosine is administered on an empty stomach, didanosine should be administered one hour before or two hours after INTELENCE (which should be administered following a meal).				
Tenofovir disoproxil fumarate	300 q.d.	tenofovir	↔	↑19%
		etravirine	↓19%	↓18%
The combination of INTELENCE and tenofovir disoproxil fumarate can be used without dose adjustments.				
Other NRTIs	Based on the primarily renal elimination route for other NRTIs (e.g., abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine and zidovudine), no drug interactions are expected between these medicinal products and INTELENCE.			
HIV Protease Inhibitors (PIs)—Unboosted (i.e., without co-administration of low dose ritonavir)				
Atazanavir, unboosted	400 q.d.	atazanavir	↓17%	↓47%
		etravirine	↑50%	↑58%
It is not recommended to co-administer unboosted atazanavir and INTELENCE.				

Ritonavir	Concomitant use of INTELENCE with full-dose ritonavir (600 mg b.i.d.) may cause a significant decrease in the plasma concentration of etravirine. This may result in loss of therapeutic effect of INTELENCE. It is not recommended to co-administer full-dose ritonavir (600 mg b.i.d.) with INTELENCE.			
Nelfinavir	Concomitant use of INTELENCE with nelfinavir may cause an increase in the plasma concentrations of nelfinavir.			
Fosamprenavir, unboosted	Concomitant use of INTELENCE with unboosted fosamprenavir may cause an increase in the plasma concentrations of amprenavir.			
Other unboosted PIs	It is not recommended to co-administer INTELENCE with other unboosted PIs (including indinavir and saquinavir).			
HIV Protease Inhibitors (PIs) – Boosted (with low-dose ritonavir)				
Tipranavir/ritonavir	500/200 b.i.d.	tipranavir	↑18%	↑24%
		etravirine	↓76%	↓82%
It is not recommended to co-administer tipranavir/ritonavir and INTELENCE.				
Fosamprenavir/ritonavir	700/100 b.i.d.	amprenavir	↑69%	↑77%
		etravirine	↔	↔
Amprenavir and fosamprenavir/ritonavir may require dose adjustment when co-administered with INTELENCE.				
Atazanavir/ritonavir	300/100 q.d.	atazanavir	↓14%	↓38%
		etravirine	↑30%	↑26%
The combination of INTELENCE and atazanavir/ritonavir can be used without dose adjustments.				
Darunavir/ritonavir	600/100 b.i.d.	darunavir	↔	↔
		etravirine	↓37%	↓49%
The combination of INTELENCE and darunavir/ritonavir can be used without dose adjustments.				
Lopinavir/ritonavir (soft-gel capsule)	400/100 b.i.d.	lopinavir	↓20%	↓8%
		etravirine	↑17%	↑23%
The combination of INTELENCE and lopinavir/ritonavir (soft-gel capsule) can be used without dose adjustments.				
Lopinavir/ritonavir (melt-extrusion tablet)	400/100 b.i.d.	lopinavir	↔	↓20%
		etravirine	↓35%	↓45%
The combination of INTELENCE and lopinavir/ritonavir (melt-extrusion tablet) can be used without dose adjustments.				
Saquinavir/ritonavir (soft-gel capsule)	1000/100 b.i.d.	saquinavir	↔	↓20%
		etravirine	↓33%	↓29%
The combination of INTELENCE and saquinavir/ritonavir can be used without dose adjustments.				
Dual boosted HIV Protease Inhibitors				
Lopinavir/saquinavir/ritonavir	400/800-1000/100 b.i.d.	lopinavir	↓18%	↓24%
		saquinavir	↓13%	↓13%
		etravirine	↔	↔
The combination of INTELENCE and lopinavir/saquinavir/ritonavir can be used without dose adjustments.				
CCR5 Antagonists				
Maraviroc	300 b.i.d.	maraviroc	↓53%	↓39%
		etravirine	↔	↔
Concomitant use of INTELENCE with maraviroc may cause a significant decrease in the plasma concentration of maraviroc. When INTELENCE is co-administered with maraviroc in the absence of a potent CYP3A inhibitor (e.g., a boosted PI), the recommended dose of maraviroc is 600 mg b.i.d. No dose adjustment for INTELENCE is needed.				

Maraviroc/darunavir/ ritonavir	150/600/100 b.i.d.	maraviroc etravirine	↑3.1 fold* ↔	↑5.3 fold* ↔
When INTELENCE is co-administered with maraviroc in the presence of a potent CYP3A inhibitor (e.g., a boosted PI), refer to the applicable prescribing information of maraviroc for the recommended dose, treating INTELENCE as a CYP3A inducer (such as efavirenz). No dose adjustment for INTELENCE is needed.				
* compared to maraviroc 150 mg b.i.d.				

Fusion Inhibitors

Enfuvirtide	90 b.i.d.	enfuvirtide etravirine*	ND ↔	ND ↔
No interaction is expected for either INTELENCE or enfuvirtide when co-administered.				
* based on population pharmacokinetic analysis				

Integrase Strand Transfer Inhibitors

Dolutegravir	50 mg q.d.	dolutegravir etravirine	↓0.29 ↔	↓0.12 ↔
Dolutegravir/darunavir/ ritonavir	50 mg q.d. + 600/100 mg b.i.d.	dolutegravir etravirine	↓0.75 ↔	↓0.63 ↔
Dolutegravir/lopinavir/ ritonavir	50 mg q.d. + 400/100 mg b.i.d.	dolutegravir etravirine	↔ ↔	↑1.28 ↔
Etravirine significantly reduced plasma concentrations of dolutegravir. The effect of etravirine on dolutegravir plasma concentrations was mitigated by co-administration of darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir, and is expected to be mitigated by atazanavir/ritonavir. INTELENCE should only be used with dolutegravir when co-administered with atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, or lopinavir/ritonavir. This combination can be used without dose adjustment.				
Elvitegravir/ritonavir	150/100 q.d.	etravirine ritonavir etravirine	↔ ↔ ↔	ND ND ND
The combination of INTELENCE and elvitegravir/ritonavir can be used without dose adjustments.				
Raltegravir	400 b.i.d.	raltegravir etravirine	↓10% ↔	↓34% ↔
The combination of INTELENCE and raltegravir can be used without dose adjustments.				

Drug Interactions—Etravirine co-administered with non-antiretroviral medicinal products

Co-administered Medicinal Product	Dose of Co-administered Medicinal Product (mg)	Medicinal Product Assessed	AUC	C _{min}
Antiarrhythmics				
Digoxin	0.5 mg single dose	digoxin etravirine	↑18% ↔	ND ↔
The combination of INTELENCE and digoxin can be used without dose adjustments. It is recommended that digoxin levels be monitored when digoxin is combined with INTELENCE.				

Amiodarone Bepiridil Disopyramide Flecainide Lidocaine (systemic) Mexiletine Propafenone Quinidine	Concentrations of these antiarrhythmics may be decreased when co-administered with INTELENCE. Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring, if available, is recommended for antiarrhythmics when co-administered with INTELENCE.
---	--

Anticoagulants

Warfarin	Warfarin concentrations may be affected when co-administered with INTELENCE. It is recommended that the international normalised ratio (INR) be monitored when warfarin is combined with INTELENCE.
----------	---

Anticonvulsants

Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin	Carbamazepine, phenobarbital and phenytoin are inducers of CYP450 enzymes. INTELENCE should not be used in combination with carbamazepine, phenobarbital, or phenytoin as co-administration may cause significant decreases in etravirine plasma concentrations. This may result in loss of therapeutic effect of INTELENCE.
---	--

Antifungals

Fluconazole	200 q.a.m.	fluconazole	↔	↔
		etravirine	↑ 86%	↑ 109%
The incidence of adverse events was similar in patients coadministering fluconazole and INTELENCE or placebo in the Phase III trials. The combination of INTELENCE and fluconazole can be used without dose adjustments.				

Voriconazole	200 b.i.d.	voriconazole	↑ 14%	↑ 23%
		etravirine	↑ 36%	↑ 52%
The combination of INTELENCE and voriconazole can be used without dose adjustments.				

Itraconazole Ketoconazole Posaconazole	Posaconazole, a potent inhibitor of CYP3A, may increase plasma concentrations of etravirine. Itraconazole and ketoconazole are potent inhibitors as well as substrates of CYP3A. Concomitant systemic use of itraconazole or ketoconazole and INTELENCE may increase plasma concentrations of etravirine. Simultaneously, plasma concentrations of itraconazole or ketoconazole may be decreased by INTELENCE. The combination of INTELENCE and these antifungals can be used without dose adjustments.
--	---

Antiinfectives

Azithromycin	Based on the renal elimination pathway of azithromycin, no drug interactions are expected between azithromycin and INTELENCE.
--------------	---

Clarithromycin	500 b.i.d.	clarithromycin	↓ 39%	↓ 53%
		14-hydroxy-clarithromycin	↑ 21%	↔
		etravirine	↑ 42%	↑ 46%
Clarithromycin exposure was decreased by etravirine; however, concentrations of the active metabolite, 14-hydroxy-clarithromycin, were increased. Because 14-hydroxy-clarithromycin has reduced activity against <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC), overall activity against this pathogen may be altered; therefore, alternatives to clarithromycin, such as azithromycin, should be considered for the treatment of MAC.				

Antimalarials

Artemether/Lumefantrine [†]	80/480 mg, 6 doses at 0, 8, 24, 36, 48, and 60 hours	artemether	↓38%	↓18%
		dihydroartemisinin	↓15%	↓17%
		lumefantrine	↓13%	↔
		etravirine	↔	↔

No dose adjustment is needed for INTELENCE. Caution is warranted when co-administering INTELENCE and artemether/lumefantrine as it is unknown whether the decrease in exposure of artemether or its active metabolite, dihydroartemisinin, could result in decreased antimalarial efficacy.

Antimycobacterials

Rifampicin/Rifampin
Rifapentine

Rifampicin and rifapentine are potent inducers of CYP450 enzymes. INTELENCE should not be used in combination with rifampicin or rifapentine as co-administration may cause significant decreases in etravirine plasma concentrations. This may result in loss of therapeutic effect of INTELENCE.

Rifabutin	300 q.d.	rifabutin	↓17%	↓24%
		25-O-desacetyl-rifabutin	↓17%	↓22%
		etravirine	↓37%	↓35%

If INTELENCE is not co-administered with a boosted protease inhibitor, then INTELENCE and rifabutin can be used without dose adjustments.
If INTELENCE is co-administered with boosted darunavir, lopinavir or saquinavir, then the combination with rifabutin should be used with caution due to the potential for significant reductions in etravirine exposure.
When INTELENCE is co-administered with rifabutin and a boosted protease inhibitor, the recommended dose of rifabutin is determined by the prescribing information for the boosted protease inhibitor component of the regimen.

Benzodiazepines

Diazepam

Concomitant use of INTELENCE with diazepam may increase plasma concentrations of diazepam.

Corticosteroids

Dexamethasone (systemic)

Systemic dexamethasone induces CYP3A and can decrease etravirine plasma concentrations. This may result in loss of therapeutic effect of INTELENCE. Systemic dexamethasone should be used with caution or alternatives should be considered, particularly for long-term use.

Estrogen-based Contraceptives

Ethinylestradiol	0.035 q.d.	ethinylestradiol	↑22%	↔
Norethindrone	1 q.d.	norethindrone	↔	↓22%
		etravirine	↔	↔

The combination of estrogen and/or progesterone-based contraceptives and INTELENCE can be used without dose adjustment.

Hepatitis C Virus (HCV) Direct-Acting Antivirals

Boceprevir/Etravirine	800 mg t.i.d./200mg b.i.d.	boceprevir	↑1.10	↓0.88
		etravirine	↓0.77	↓0.71

The combination of INTELENCE and boceprevir can be used without dose adjustments. Caution should be applied if INTELENCE is co-administered with boceprevir and another drug that potentially decreases etravirine plasma concentrations. Close monitoring for HIV and HCV virologic response is recommended. Please refer to the product information of the associated medications.

Ribavirin	Based on the renal elimination pathway of ribavirin, no drug interactions are expected between ribavirin and INTELENCE.			
Telaprevir	750 mg q8h	telaprevir	↓16%	↓25%
		etravirine	↔	↔

The combination of INTELENCE and telaprevir can be used without dose adjustments.

Herbal Products

St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	INTELENCE should not be used concomitantly with products containing St John's wort because co-administration may cause significant decreases in etravirine plasma concentrations. This may result in loss of therapeutic effect of INTELENCE.			
---	---	--	--	--

HMG Co-A Reductase Inhibitors

Atorvastatin	40 q.d.	atorvastatin	↓37%	ND
		2-hydroxy-atorvastatin	↑27%	ND
		etravirine	↔	↔

Dose adjustment of atorvastatin may be necessary to tailor the clinical response when combined with INTELENCE.

Fluvastatin	No interaction between pravastatin and INTELENCE is expected. Lovastatin, rosuvastatin and simvastatin are CYP3A substrates and co-administration with INTELENCE may result in lower plasma concentrations of the HMG Co-A reductase inhibitor. Fluvastatin, rosuvastatin and, to a lesser extent, pitavastatin are metabolised by CYP2C9 and co-administration with INTELENCE may result in higher plasma concentrations of the HMG Co-A reductase inhibitor. Dose adjustments for these HMG Co-A reductase inhibitors may be necessary.			
Lovastatin				
Pitavastatin				
Pravastatin				
Rosuvastatin				
Simvastatin				

H₂-Receptor Antagonists

Ranitidine	150 b.i.d.	etravirine	↓14%	ND
------------	------------	------------	------	----

INTELENCE can be co-administered with H₂-receptor antagonists without dose adjustments.

Immunosuppressants

Cyclosporine	Co-administration with systemic immunosuppressants should be done with caution because plasma concentrations of cyclosporine, sirolimus, or tacrolimus may be affected when co-administered with INTELENCE.			
Sirolimus				
Tacrolimus				

Narcotic Analgesics

Methadone	individual dose ranging from 60 to 130 mg/day	R(-) methadone	↔	↔
		S(+) methadone	↔	↔
		etravirine	↔	↔

No changes in methadone dosage were required based on clinical status during or after the period of INTELENCE co-administration.

Phosphodiesterase, type 5 (PDE-5) inhibitors

Sildenafil	50 mg single dose	sildenafil	↓57%	ND
Vardenafil		N-desmethyl-sildenafil	↓41%	ND
Tadalafil				

Concomitant use of PDE-5 inhibitors with INTELENCE may require dose adjustment of the PDE-5 inhibitor to attain the desired clinical effect.

Platelet Aggregation Inhibitors

Clopidogrel Activation of clopidogrel to its active metabolite may be decreased when clopidogrel is co-administered with INTELENCE. Alternatives to clopidogrel should be considered.

Proton Pump Inhibitors

Omeprazole	40 q.d.	etravirine	↑41%	ND
------------	---------	------------	------	----

INTELENCE can be co-administered with proton pump inhibitors without dose adjustments.

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)

Paroxetine	20 q.d.	paroxetine	↔	↓13%
		etravirine	↔	↔

INTELENCE can be co-administered with paroxetine without dose adjustments.

* In drug-drug interaction studies, different formulations and/or doses of INTELENCE were used which led to similar exposures and, therefore, interactions relevant for one formulation are relevant for the other.

Table 1: INTERACTIONS AND DOSE RECOMMENDATIONS WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS

Medicinal products by therapeutic areas	Effects on drug levels Least Squares Mean Ratio (90% CI; 1.00 = No effect)	Recommendations concerning co-administration
ANTI-INFECTIVES		
Antiretrovirals		
NRTIs		
Didanosine 400 mg once daily	didanosine AUC ↔ 0.99 (0.79-1.25) C _{min} ND C _{max} ↔ 0.91 (0.58-1.42) etravirine AUC ↔ 1.11 (0.99-1.25) C _{min} ↔ 1.05 (0.93-1.18) C _{max} ↔ 1.16 (1.02-1.32)	No significant effect on didanosine and etravirine PK parameters is seen. INTELENCE and didanosine can be used without dose adjustments.
Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily	tenofovir AUC ↔ 1.15 (1.09-1.21) C _{min} ↑ 1.19 (1.13-1.26) C _{max} ↑ 1.15 (1.04-1.27) etravirine AUC ↓ 0.81 (0.75-0.88) C _{min} ↓ 0.82 (0.73-0.91) C _{max} ↓ 0.81 (0.75-0.88)	No significant effect on tenofovir and etravirine PK parameters is seen. INTELENCE and tenofovir can be used without dose adjustments.
Other NRTIs	Not studied, but no interaction expected based on the primary renal elimination route for other NRTIs (e.g., abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine and zidovudine).	Etravirine can be used with these NRTIs without dose adjustment.

NNRTIs		
Efavirenz Nevirapine Ralpivirine	Combining two NNRTIs has not been shown to be beneficial. Concomitant use of INTELENCE with efavirenz or nevirapine may cause a significant decrease in the plasma concentration of etravirine and loss of therapeutic effect of INTELENCE. Concomitant use of INTELENCE with rilpivirine may cause a decrease in the plasma concentration of rilpivirine and loss of therapeutic effect of rilpivirine.	It is not recommended to co-administer INTELENCE with other NNRTIs.
HIV PIs - Unboosted (i.e. without co-administration of low-dose ritonavir)		
Indinavir	Concomitant use of INTELENCE with indinavir may cause a significant decrease in the plasma concentration of indinavir and loss of therapeutic effect of indinavir.	It is not recommended to co-administer INTELENCE with indinavir.
Nelfinavir	Not studied. INTELENCE is expected to increase nelfinavir plasma concentrations.	It is not recommended to co-administer INTELENCE with nelfinavir.
HIV PIs - Boosted (with low-dose ritonavir)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg once daily	atazanavir AUC ↓ 0.86 (0.79-0.93) C _{min} ↓ 0.62 (0.55-0.71) C _{max} ↔ 0.97 (0.89-1.05) etravirine AUC ↑ 1.30 (1.18-1.44) C _{min} ↑ 1.26 (1.12-1.42) C _{max} ↑ 1.30 (1.17-1.44)	INTELENCE and atazanavir/ritonavir can be used without dose adjustment.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg twice daily	darunavir AUC ↔ 1.15 (1.05-1.26) C _{min} ↔ 1.02 (0.90-1.17) C _{max} ↔ 1.11 (1.01-1.22) etravirine AUC ↓ 0.63 (0.54-0.73) C _{min} ↓ 0.51 (0.44-0.61) C _{max} ↓ 0.68 (0.57-0.82)	INTELENCE and darunavir/ritonavir can be used without dose adjustments (see also section 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg twice daily	amprenavir AUC ↑ 1.69 (1.53-1.86) C _{min} ↑ 1.77 (1.39-2.25) C _{max} ↑ 1.62 (1.47-1.79) etravirine AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Amprenavir/ritonavir and fosamprenavir/ritonavir may require dose reduction when co-administered with INTELENCE. Using the oral solution may be considered for dose reduction.
Lopinavir/ritonavir (tablet) 400/100 mg twice daily	lopinavir AUC ↔ 0.87 (0.83-0.92) C _{min} ↓ 0.80 (0.73-0.88) C _{max} ↔ 0.89 (0.82-0.96) etravirine AUC ↓ 0.65 (0.59-0.71) C _{min} ↓ 0.55 (0.49-0.62) C _{max} ↓ 0.70 (0.64-0.78)	INTELENCE and lopinavir/ritonavir can be used without dose adjustments.
Saquinavir/ritonavir 1,000/100 mg twice daily	saquinavir AUC ↔ 0.95 (0.64-1.42) C _{min} ↓ 0.80 (0.46-1.38) C _{max} ↔ 1.00 (0.70-1.42) etravirine AUC ↓ 0.67 (0.56-0.80) C _{min} ↓ 0.71 (0.58-0.87) C _{max} ↓ 0.63 (0.53-0.75)	INTELENCE and saquinavir/ritonavir can be used without dose adjustments.

<p>Tipranavir/ritonavir 500/200 mg twice daily</p>	<p>tipranavir AUC ↑ 1.18 (1.03-1.36) C_{min} ↑ 1.24 (0.96-1.59) C_{max} ↑ 1.14 (1.02-1.27)</p> <p>etravirine AUC ↓ 0.24 (0.18-0.33) C_{min} ↓ 0.18 (0.13-0.25) C_{max} ↓ 0.29 (0.22-0.40)</p>	<p>It is not recommended to co-administer tipranavir/ritonavir and INTELENCE (see section 4.4).</p>
<p>CCR5 Antagonists</p>		
<p>Maraviroc 300 mg twice daily</p> <p>Maraviroc/darunavir/ritonavir 150/600/100 mg twice daily</p>	<p>maraviroc 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>etravirine 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>maraviroc* AUC ↑ 3.10 (2.57-3.74) C_{min} ↑ 5.27 (4.51-6.15) C_{max} ↑ 1.77 (1.20-2.60) * compared to maraviroc 150 mg b.i.d.</p>	<p>The recommended dose for maraviroc when combined with INTELENCE in the presence of potent CYP3A inhibitors (e.g. boosted PIs) is 150 mg b.i.d. except for fosamprenavir/ritonavir (maraviroc dose 300 mg b.i.d.). No dose adjustment for INTELENCE is necessary. See also section 4.4.</p>
<p>Fusion Inhibitors</p>		
<p>Enfuvirtide 90 mg twice daily</p>	<p>etravirine* AUC ↔^a C_{0h} ↔^a Enfuvirtide concentrations not studied and no effect is expected. * based on population pharmacokinetic analyses</p>	<p>No interaction is expected for either INTELENCE or enfuvirtide when co-administered.</p>
<p>Integrase Strand Transfer Inhibitors</p>		
<p>Dolutegravir 50 mg once daily</p> <p>Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg once daily + 600/100 mg twice daily</p> <p>Dolutegravir + Lopinavir/ritonavir 50 mg once daily + 400/100 mg twice daily</p>	<p>dolutegravir 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>etravirine AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a</p> <p>dolutegravir 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>etravirine AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a</p> <p>dolutegravir 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>etravirine AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a</p>	<p>Etravirine significantly reduced plasma concentrations of dolutegravir. The effect of etravirine on dolutegravir plasma concentrations was mitigated by co-administration of darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir, and is expected to be mitigated by atazanavir/ritonavir.</p> <p>INTELENCE should only be used with dolutegravir when co-administered with atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, or lopinavir/ritonavir. This combination can be used without dose adjustment.</p>
<p>Raltegravir 400 mg twice daily</p>	<p>raltegravir 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>etravirine 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 and raltegravir can be used without dose adjustments.</p>

ANTIARRHYTHMICS

Digoxin 0.5 mg single dose	digoxin AUC ↑ 1.18 (0.90-1.56) C _{min} ND C _{max} ↑ 1.19 (0.96-1.49)	INTELENCE and digoxin can be used without dose adjustments. It is recommended that digoxin levels be monitored when digoxin is combined with INTELENCE.
Amiodarone Bepidil Disopyramide Flecainide Lidocaine (systemic) Mexiletine Propafenone Quinidine	Not studied. INTELENCE is expected to decrease plasma concentrations of these antiarrhythmics.	Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring, if available, is recommended for antiarrhythmics when co-administered with INTELENCE.

ANTIBIOTICS

Azithromycin	Not studied. Based on the biliary elimination pathway of azithromycin, no drug interactions are expected between azithromycin and INTELENCE.	INTELENCE and azithromycin can be used without dose adjustments.
Clarithromycin 500 mg twice daily	clarithromycin AUC ↓ 0.61 (0.53-0.69) C _{min} ↓ 0.47 (0.38-0.57) C _{max} ↓ 0.66 (0.57-0.77) 14-OH-clarithromycin AUC ↑ 1.21 (1.05-1.39) C _{min} ↔ 1.05 (0.90-1.22) C _{max} ↑ 1.33 (1.13-1.56) etravirine AUC ↑ 1.42 (1.34-1.50) C _{min} ↑ 1.46 (1.36-1.58) C _{max} ↑ 1.46 (1.38-1.56)	Clarithromycin exposure was decreased by etravirine; however, concentrations of the active metabolite, 14-OH-clarithromycin, were increased. Because 14-OH-clarithromycin has reduced activity against <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC), overall activity against this pathogen may be altered; therefore alternatives to clarithromycin should be considered for the treatment of MAC.

ANTICOAGULANTS

Warfarin	Not studied. INTELENCE is expected to increase plasma concentrations of warfarin.	It is recommended that the international normalised ratio (INR) be monitored when warfarin is combined with INTELENCE.
----------	---	--

ANTICONSULSANTS

Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin	Not studied. Carbamazepine, phenobarbital and phenytoin are expected to decrease plasma concentrations of etravirine.	Combination not recommended.
---	---	------------------------------

ANTIFUNGALS

Fluconazole 200 mg once in the morning	fluconazole AUC ↔ 0.94 (0.88-1.01) C _{min} ↔ 0.91 (0.84-0.98) C _{max} ↔ 0.92 (0.85-1.00) etravirine AUC ↑ 1.86 (1.73-2.00) C _{min} ↑ 2.09 (1.90-2.31) C _{max} ↑ 1.75 (1.60-1.91)	INTELENCE and fluconazole can be used without dose adjustments.
Itraconazole Ketoconazole Posaconazole	Not studied. Posaconazole, a potent inhibitor of CYP3A4, may increase plasma concentrations of etravirine. Itraconazole and ketoconazole are potent inhibitors as well as substrates of CYP3A4. Concomitant systemic use of itraconazole or ketoconazole and INTELENCE may increase plasma concentrations of etravirine. Simultaneously, plasma concentrations of itraconazole or ketoconazole may be decreased by INTELENCE.	INTELENCE and these antifungals can be used without dose adjustments.

Voriconazole 200 mg twice daily	<p><u>voriconazole</u> AUC ↑ 1.14 (0.88-1.47) C_{min} ↑ 1.23 (0.87-1.75) C_{max} ↓ 0.95 (0.75-1.21)</p> <p><u>etravirine</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>	INTELENCE and voriconazole can be used without dose adjustments.
ANTIMALARIALS		
Artemether/ Lumefantrine 80/480 mg, 6 doses at 0, 8, 24, 36, 48, and 60 hours	<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)</p> <p><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)</p> <p><u>lumefantrine</u> AUC ↓ 0.87 (0.77-0.98) C_{min} ↔ 0.97 (0.83-1.15) C_{max} ↔ 1.07 (0.94-1.23)</p> <p><u>etravirine</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>	Close monitoring of antimalarial response is warranted when co-administering INTELENCE and artemether/lumefantrine as a significant decrease in exposure of artemether and its active metabolite, dihydroartemisinin, may result in decreased antimalarial efficacy. No dose adjustment is needed for INTELENCE.
ANTIMYCOBACTERIALS		
Rifampicin Rifapentine	Not studied. Rifampicin and rifapentine are expected to decrease plasma concentrations of etravirine. INTELENCE should be used in combination with a boosted protease inhibitor (PI). Rifampicin is contraindicated in combination with boosted PIs.	Combination not recommended.
Rifabutin 300 mg once daily	<p>With an associated boosted PI: No interaction study has been performed. Based on historical data, a decrease in etravirine exposure may be expected whereas an increase in rifabutin exposure and especially in 25-O-desacetyl-rifabutin may be expected.</p> <p>With no associated boosted PI (out of the recommended indication for etravirine): <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>etravirine</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>	The combination of INTELENCE with a boosted PI and rifabutin should be used with caution due to the risk of decrease in etravirine exposure and the risk of increase in rifabutin and 25-O-desacetyl-rifabutin exposures. Close monitoring for virologic response and for rifabutin related adverse reactions is recommended. Please refer to the product information of the associated boosted PI for the dose adjustment of rifabutin to be used.
BENZODIAZEPINES		
Diazepam	Not studied. Etravirine is expected to increase plasma concentrations of diazepam.	Alternatives to diazepam should be considered.
CORTICOSTEROIDS		
Dexamethasone (systemic)	Not studied. Dexamethasone is expected to decrease plasma concentrations of etravirine	Systemic dexamethasone should be used with caution or alternatives should be considered, particularly for chronic use.

OESTROGEN-BASED CONTRACEPTIVES

Ethinylestradiol
0.035 mg once daily
Norethindrone
1 mg once daily

ethinylestradiol
AUC ↑ 1.22 (1.13-1.31)
C_{min} ↔ 1.09 (1.01-1.18)
C_{max} ↑ 1.33 (1.21-1.46)
norethindrone
AUC ↔ 0.95 (0.90-0.99)
C_{min} ↓ 0.78 (0.68-0.90)
C_{max} ↔ 1.05 (0.98-1.12)
etravirine
AUC ↔^a
C_{min} ↔^a
C_{max} ↔^a

The combination of oestrogen- and/or progesterone-based contraceptives and INTELENCE can be used without dose adjustment.

HEPATITIS C VIRUS (HCV) DIRECT-ACTING ANTIVIRALS

Ribavirin

Not studied, but no interaction expected based on the renal elimination pathway of ribavirin.

The combination of INTELENCE and ribavirin can be used without dose adjustments.

Boceprevir
Boceprevir 800 mg
3 times daily + etravirine
200 mg every 12 hours

boceprevir
AUC ↑ 1.10 (0.94-1.28)
C_{max} ↑ 1.10 (0.94-1.29)
C_{min} ↓ 0.88 (0.66-1.17)
etravirine
AUC ↓ 0.77 (0.66-0.91)
C_{max} ↓ 0.76 (0.68-0.85)
C_{min} ↓ 0.71 (0.54-0.95)

The clinical significance of the reductions in etravirine pharmacokinetic parameters and boceprevir C_{min} in the setting of the combination therapy with HIV antiretroviral medicines which also affect the pharmacokinetics of etravirine and/or boceprevir has not been directly assessed. Increased clinical and laboratory monitoring for HIV and HCV suppression is recommended.

Telaprevir
750 mg every 8 hours

telaprevir
AUC ↓ 0.84 (0.71-0.98)
C_{max} ↓ 0.90 (0.79-1.02)
C_{min} ↓ 0.75 (0.61-0.92)
etravirine
AUC ↔ 0.94 (0.85-1.04)
C_{max} ↔ 0.93 (0.84-1.03)
C_{min} ↔ 0.97 (0.86-1.10)

The combination of INTELENCE and telaprevir can be used without dose adjustments.

HERBAL PRODUCTS

St John's wort
(*Hypericum perforatum*)

Not studied. St John's wort is expected to decrease the plasma concentrations of etravirine.

Combination not recommended.

HMG CO-A REDUCTASE INHIBITORS

Atorvastatin
40 mg once daily

atorvastatin
AUC ↓ 0.63 (0.58-0.68)
C_{min} ND
C_{max} ↑ 1.04 (0.84-1.30)
2-OH-atorvastatin
AUC ↑ 1.27 (1.19-1.36)
C_{min} ND
C_{max} ↑ 1.76 (1.60-1.94)
etravirine
AUC ↔ 1.02 (0.97-1.07)
C_{min} ↔ 1.10 (1.02-1.19)
C_{max} ↔ 0.97 (0.93-1.02)

The combination of INTELENCE and atorvastatin can be given without any dose adjustments, however, the dose of atorvastatin may need to be altered based on clinical response.

Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Not studied. No interaction between pravastatin and INTELENCE is expected. Lovastatin, rosuvastatin and simvastatin are CYP3A4 substrates and co-administration with INTELENCE may result in lower plasma concentrations of the HMG Co-A reductase inhibitor. Fluvastatin, and rosuvastatin are metabolised by CYP2C9 and co-administration with INTELENCE may result in higher plasma concentrations of the HMG Co-A reductase inhibitor.	Dose adjustments for these HMG Co-A reductase inhibitors may be necessary.
H₂-RECEPTOR ANTAGONISTS		
Ranitidine 150 mg twice daily	etravirine AUC ↓ 0.86 (0.76-0.97) C _{min} ND C _{max} ↓ 0.94 (0.75-1.17)	INTELENCE can be co-administered with H ₂ -receptor antagonists without dose adjustments.
IMMUNOSUPPRESSANTS		
Cyclosporin Sirolimus Tacrolimus	Not studied. Etravirine is expected to decrease plasma concentrations of cyclosporine, sirolimus and tacrolimus.	Co-administration with systemic immunosuppressants should be done with caution because plasma concentrations of cyclosporin, sirolimus and tacrolimus may be affected when co-administered with INTELENCE.
NARCOTIC ANALGESICS		
Methadone individual dose ranging from 60 mg to 130 mg once daily	R(-) methadone AUC ↔ 1.06 (0.99-1.13) C _{min} ↔ 1.10 (1.02-1.19) C _{max} ↔ 1.02 (0.96-1.09) S(+) methadone AUC ↔ 0.89 (0.82-0.96) C _{min} ↔ 0.89 (0.81-0.98) C _{max} ↔ 0.89 (0.83-0.97) etravirine AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	No changes in methadone dosage were required based on clinical status during or after the period of INTELENCE co-administration.
PHOSPHODIESTERASE, TYPE 5 (PDE-5) INHIBITORS		
Sildenafil 50 mg single dose Tadalafil Vardenafil	sildenafil AUC ↓ 0.43 (0.36-0.51) C _{min} ND C _{max} ↓ 0.55 (0.40-0.75) N-desmethyl-sildenafil AUC ↓ 0.59 (0.52-0.68) C _{min} ND C _{max} ↓ 0.75 (0.59-0.96)	Concomitant use of PDE-5 inhibitors with INTELENCE may require dose adjustment of the PDE-5 inhibitor to attain the desired clinical effect.
PLATELET AGGREGGATION INHIBITORS		
Clopidogrel	<i>In vitro</i> data show that etravirine has inhibitory properties on CYP2C19. It is therefore possible that etravirine may inhibit the metabolism of clopidogrel to its active metabolite by such inhibition of CYP2C19 <i>in vivo</i> . The clinical relevance of this interaction has not been demonstrated.	As a precaution it is recommended that concomitant use of etravirine and clopidogrel should be discouraged.
PROTON PUMP INHIBITORS		
Omeprazole 40 mg once daily	etravirine AUC ↑ 1.41 (1.22-1.62) C _{min} ND C _{max} ↑ 1.17 (0.96-1.43)	INTELENCE can be co-administered with proton pump inhibitors without dose adjustments.

SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS (SSRIS)

Paroxetine 20 mg once daily	paroxetine AUC ↔ 1.03 (0.90-1.18) C _{min} ↓ 0.87 (0.75-1.02) C _{max} ↔ 1.06 (0.95-1.20) etravirine AUC ↔ 1.01 (0.93-1.10) C _{min} ↔ 1.07 (0.98-1.17) C _{max} ↔ 1.05 (0.96-1.15)	INTELENCE can be co-administered with paroxetine without dose adjustments.
--------------------------------	--	--

^a Comparison based on historic control.

Note: In drug-drug interaction studies, different formulations and/or doses of etravirine were used which led to similar exposures and, therefore, interactions relevant for one formulation are relevant for the other.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון

Pregnancy

~~There are no adequate and well-controlled studies with etravirine in pregnant women. Studies in animals have not shown evidence of developmental toxicity or effect on reproductive function and fertility (see section 5.3).~~

~~INTELENCE should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk.~~

As a general rule, when deciding to use antiretroviral agents for the treatment of HIV infection in pregnant women, and consequently for reducing the risk of HIV vertical transmission to the newborn, the animal data as well as the clinical experience in pregnant women should be taken into account in order to characterise the safety for the foetus.

Placental transfer has been seen in pregnant rats, but it is not known whether placental transfer of INTELENCE also occurs in pregnant women. Studies in animals do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). Based on animal data the malformative risk is unlikely in humans. The clinical data do not raise safety concern but are very limited.

Lactation

~~It is not known whether etravirine is excreted in human milk. Because of both the potential for HIV transmission and the potential for adverse events in nursing infants, mothers should be instructed not to breastfeed if they are receiving INTELENCE.~~

As a general rule, it is recommended that mothers infected by HIV do not breast-feed their babies under any circumstances in order to avoid transmission of HIV.

Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies with etravirine in pregnant women. Studies in animals have not shown evidence of developmental toxicity or effect on reproductive function and fertility (see section 5.3).

INTELENCE should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk.

Lactation

It is not known whether etravirine is excreted in human milk. Because of both the potential for HIV transmission and the potential for adverse events in nursing infants, mothers should be instructed not to breastfeed if they are receiving INTELENCE.

4.6 Pregnancy and lactation

~~No studies on the effects of INTELENCE on the ability to drive or operate machines have been performed. There is no evidence that INTELENCE may alter the patient's ability to drive and operate machines, however, the adverse drug reaction profile of INTELENCE should be taken into account (see section 4.8).~~

INTELENCE has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. Adverse drug reactions such as somnolence and vertigo have been reported in INTELENCE treated subjects at incidences similar to placebo (see section 4.8). There is no evidence that INTELENCE may alter the patient's ability to drive and operate machines, however, the adverse drug reaction profile should be taken into account.

No studies on the effects of INTELENCE on the ability to drive or operate machines have been performed. There is no evidence that INTELENCE may alter the patient's ability to drive and operate machines, however, the adverse drug reaction profile of INTELENCE should be taken into account (see section 4.8).

Effects on ability to drive and use machines

There are no data with regard to symptomatic overdose with INTELENCE, but it is possible that the most frequent ADRs of INTELENCE, i.e. rash, diarrhoea, nausea, and headache would be the most common symptoms noted.

There is no specific antidote for overdose with INTELENCE. ~~Human experience of overdose with INTELENCE is limited.~~ Treatment of overdose with INTELENCE consists of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. If indicated, elimination of unabsorbed active substance is to be achieved by emesis ~~or gastric lavage.~~ Administration of activated charcoal may also be used to aid in removal of unabsorbed active substance. Since etravirine is highly protein bound, dialysis is unlikely to result in significant removal of the active substance.

4.9 Overdose

4.8 Undesirable effects

Adverse Drug Reactions from Clinical Trials

The safety assessment is based on all data from 1203 patients in the Phase III placebo-controlled trials DUET-1 and DUET-2 in antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected adult patients, 599 of whom received INTELENCE (200 mg b.i.d.) (see section 5.1). In these pooled trials, the median exposure for patients in the INTELENCE arm ~~and placebo arm~~ was 52.3 ~~and 51.0 weeks, respectively.~~

~~The most frequently reported adverse drug reactions (ADRs) ($\geq 5\%$) that were at least grade 2 in severity were rash (10.0% in the INTELENCE arm and 3.5% in the placebo arm), diarrhoea (7.0% in the INTELENCE arm and 11.3% in the placebo arm), hypertriglyceridaemia (6.3% in the INTELENCE arm and 4.3% in the placebo arm) and nausea (5.2% in the INTELENCE arm and 4.8% in the placebo arm) (see table below).~~

~~The majority of the ADRs reported during treatment with INTELENCE were grade 1 to 2 in severity. Grade 3 or 4 ADRs were reported in 22.2% and 17.2% of the INTELENCE and placebo treated patients, respectively. The most commonly reported grade 3 or 4 ADRs were hypertriglyceridaemia (4.2% in the INTELENCE arm and 2.3% in the placebo arm), hypercholesterolaemia (2.2% in the INTELENCE arm and 2.3% in the placebo arm), renal failure (2.0% in the INTELENCE arm and 1.2% in the placebo arm) and anaemia (1.7% in the INTELENCE arm and 1.3% in the placebo arm). For treatment emergent clinical laboratory abnormalities (grade 3 or 4) reported in greater than or equal to 2% of INTELENCE treated patients, see table "Treatment Emergent Laboratory Abnormalities". All other grade 3 and/or 4 ADRs were reported in less than 1.5% of the INTELENCE treated patients. 5.2% of patients in the INTELENCE arm discontinued treatment due to ADRs compared to 2.6% of patients in the placebo arm. The most common ADR leading to discontinuation was rash (2.2% in the INTELENCE arm versus 0% in the placebo arm).~~

The most frequently reported adverse drug reactions (ADRs) (incidence $\geq 10\%$ in the INTELENCE arm) of all intensities occurring in the Phase III studies were rash (19.2% in the INTELENCE arm versus 10.9% in the placebo arm), diarrhoea (18.0% in the INTELENCE arm versus 23.5% in the placebo arm), nausea (14.9% in the INTELENCE arm versus 12.7% in the placebo arm) and headache (10.9% in the INTELENCE arm versus 12.7% in the placebo arm). The rates of discontinuation due to any adverse reaction were 7.2% in patients receiving INTELENCE and 5.6% in patients receiving placebo. The most common ADR leading to discontinuation was rash (2.2% in the INTELENCE arm versus 0% in the placebo arm).

Rash was most frequently mild to moderate, generally macular to maculopapular or erythematous, mostly occurred in the second week of therapy and was infrequent after week 4. Rash was mostly self-limiting and generally resolved within 1-2 weeks on continued therapy (see section 4.4). The incidence of rash was higher in women compared to men in the INTELENCE arm in the DUET trials (rash \geq Grade 2 was reported in 9/60 [15.0%] women versus 51/539 [9.5%] men; discontinuations due to rash were reported in 3/60 [5.0%] women versus 10/539 [1.9%] men) (see section 4.4). ~~In patients with a history of NNRTI-related rash, there was no apparent increased risk for the development of INTELENCE related rash compared to patients without a history of NNRTI-related rash.~~

There was no gender difference in severity or treatment discontinuation due to rash. The clinical data are limited and an increased risk of cutaneous reactions in patients with a history of NNRTI-associated cutaneous reaction cannot be excluded (see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

ADRs of moderate intensity or greater (\geq grade 2) reported in patients treated with INTELENCE are summarised in table 2 (background regimen is indicated as "BR"). Laboratory abnormalities considered ADRs are included in a paragraph below table 2. The ADRs are listed by system organ class (SOC) and frequency. Within each frequency grouping, ADRs are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) and uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$). Rare and very rare ADRs cannot be detected based on the number of patients included in the DUET trials.

Table 2: DUET-1 and DUET-2 trials		
System Organ Class (SOC)	Frequency Category	ADRs (INTELENCE + BR versus Placebo + BR)
Blood and lymphatic system disorders	common	thrombocytopaenia (1.3% vs 1.5%), anaemia (4.0% vs 3.8%)
Immune system disorders	uncommon	immune reconstitution syndrome (0.2% vs 0.3%), drug hypersensitivity (0.8% vs 1.2%)
Metabolism and nutrition disorders	common	diabetes mellitus (1.3% vs 0.2%), hyperglycaemia (1.5% vs 0.7%), hypercholesterolaemia (4.3% vs 3.6%), hypertriglyceridaemia (6.3% vs 4.3%), hyperlipidaemia (2.5% vs 1.3%)
	uncommon	anorexia (0.8% vs 1.5%), dyslipidaemia (0.8% vs 0.3%)
Psychiatric disorders	common	anxiety (1.7% vs 2.6%), insomnia (2.7% vs 2.8%)
	uncommon	confusional state (0.2% vs 0.2%), disorientation (0.2% vs 0.3%), nightmares (0.2% vs 0.2%), sleep disorders (0.5% vs 0.5%), nervousness (0.2% vs 0.3%), abnormal dreams (0.2% vs 0.2%)
Nervous system disorders	common	peripheral neuropathy (3.8% vs 2.0%), headache (3.0% vs 4.5%)

	uncommon	convulsion (0.5% vs 0.7%), syncope (0.3% vs 0.3%), amnesia (0.3% vs 0.5%), tremor (0.2% vs 0.3%), somnolence (0.7% vs 0.5%), paraesthesia (0.7% vs 0.7%), hypoaesthesia (0.5% vs 0.2%), hypersomnia (0.2% vs 0%), disturbance in attention (0.2% vs 0.2%)
Eye disorders	uncommon	blurred vision (0.7% vs 0%)
Ear and labyrinth disorders	uncommon	vertigo (0.2% vs 0.5%)
Cardiac disorders	common	myocardial infarction (1.3% vs 0.3%)
	uncommon	atrial fibrillation (0.2% vs 0.2%), angina pectoris (0.5% vs 0.3%)
Vascular disorders	common	hypertension (3.2% vs 2.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	uncommon	bronchospasm (0.2% vs 0%), exertional dyspnoea (0.5% vs 0.5%)
Gastrointestinal disorders	common	gastroesophageal reflux disease (1.8% vs 1.0%), diarrhoea (7.0% vs 11.3%), vomiting (2.8% vs 2.8%), nausea (5.2% vs 4.8%), abdominal pain (3.5% vs 3.1%), flatulence (1.5% vs 1.0%), gastritis (1.5% vs 1.0%)
	uncommon	pancreatitis (0.7% vs 0.3%), haematemesis (0.2% vs 0%), stomatitis (0.2% vs 0.2%), constipation (0.3% vs 0.5%), abdominal distension (0.7% vs 1.0%), dry mouth (0.3% vs 0%), retching (0.2% vs 0%)
Hepatobiliary disorders	uncommon	hepatitis (0.2% vs 0.3%), hepatic steatosis (0.3% vs 0%), cytolytic hepatitis (0.3% vs 0%), hepatomegaly (0.5% vs 0.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	very common	rash (10.0% vs 3.5%)
	common	night sweats (1.0% vs 1.0%)
	uncommon	swelling face (0.3% vs 0%), hyperhidrosis (0.5% vs 0.2%), prurigo (0.7% vs 0.5%), dry skin (0.3% vs 0.2%)
Renal and urinary disorders	common	renal failure (2.7% vs 2.0%)
Reproductive system and breast disorders	uncommon	gynaecomastia (0.2% vs 0%)
General disorders and administration site conditions	common	fatigue (3.5% vs 4.6%)
	uncommon	sluggishness (0.2% vs 0%)

Additional ADRs of at least moderate intensity observed in other trials were angioneurotic oedema, erythema multiforme and haemorrhagic stroke, each reported in no more than 0.5% of patients. Stevens-Johnson Syndrome (rare; < 0.1%) and toxic epidermal necrolysis (very rare; < 0.01%) have been reported during clinical development with INTELENCE.

Laboratory abnormalities

Treatment emergent clinical laboratory abnormalities (grade 3 or 4), considered ADRs, reported in $\geq 2\%$ of patients in the INTELENCE arm versus the placebo arm, respectively, were increases in amylase (8.9% vs 9.4%), creatinine (2.0% vs 1.7%), lipase (3.4% vs 2.6%), total cholesterol (8.1% vs 5.3%), low density lipoprotein (LDL) (7.2% vs 6.6%), triglycerides (9.2% vs 5.8%), glucose (3.5% vs 2.4%), alanine

aminotransferase (ALT) (3.7% vs 2.0%), aspartate amino transferase (AST) (3.2% vs 2.0%) and decreases in neutrophils (5.0% vs 7.4%) and white blood cell count (2.0% vs 4.3%).

Description of selected adverse reactions

Metabolic parameters

Weight and levels of blood lipids and glucose may increase during antiretroviral therapy (see section 4.4)

Immune reconstitution syndrome

In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment (see section 4.4).

Osteonecrosis

Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long-term exposure to combination antiretroviral therapy. The frequency of this is unknown (see section 4.4).

Other special populations

Patients co-infected with hepatitis B and/or hepatitis C virus

In the pooled analysis for DUET-1 and DUET-2, the incidence of hepatic events tended to be higher in co-infected subjects treated with INTELENCE compared to co-infected subjects in the placebo group. INTELENCE should be used with caution in these patients (see also sections 4.4 and 5.2).

Adverse drug reactions identified through post marketing experience with INTELENCE

Hypersensitivity reactions, including DRESS, have been reported with INTELENCE. These hypersensitivity reactions were characterised by rash, fever and sometimes organ involvement (including, but not limited to, severe rash or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, hepatitis and eosinophilia) (see section 4.4).

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form <http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdverseEffectMedic@moh.gov.il>

ADRs of moderate intensity or greater (\geq grade 2) and reported in \geq 1% of patients treated with INTELENCE are summarised in the table below. The ADRs are listed by system organ class (SOC) and frequency. Laboratory abnormalities considered ADRs are included in a table below (see Treatment Emergent Grade 3 to 4 Laboratory Abnormalities Reported in \geq 2% of Patients).

ADRs of moderate intensity or greater (\geq grade 2) and reported in \geq 1% of adult patients treated with INTELENCE

DUET-1 and DUET-2 Trials		
System Organ Class (SOC)	INTELENCE + BR	Placebo + BR
Adverse Drug Reaction	N=599	N=604
Cardiac disorders		
Myocardial infarction	1.3%	0.3%
Blood and lymphatic system disorders		
Anaemia	4.0%	3.8%
Thrombocytopaenia	1.3%	1.5%
Nervous system disorders		
Peripheral neuropathy	3.8%	2.0%
Headache	3.0%	4.5%
Gastrointestinal disorders		
Diarrhoea	7.0%	11.3%
Nausea	5.2%	4.8%
Abdominal pain	3.5%	3.1%
Vomiting	2.8%	2.8%
Gastroesophageal reflux disease	1.8%	1.0%
Flatulence	1.5%	1.0%
Gastritis	1.5%	1.0%
Renal and urinary disorders		
Renal failure	2.7%	2.0%
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash	10.0%	3.5%
Lipohypertrophy	1.0%	0.3%
Night sweats	1.0%	1.0%
Metabolism and nutrition disorders		
Hypertriglyceridaemia	6.3%	4.3%
Hypercholesterolaemia	4.3%	3.6%
Hyperlipidaemia	2.5%	1.3%
Hyperglycaemia	1.5%	0.7%
Diabetes mellitus	1.3%	0.2%
Vascular disorders		
Hypertension	3.2%	2.5%
General disorders and administration site conditions		
Fatigue	3.5%	4.6%
Psychiatric disorders		
Insomnia	2.7%	2.8%
Anxiety	1.7%	2.6%

Treatment emergent ADRs of moderate intensity or greater (\geq grade 2) and occurring in less than 1% of patients receiving INTELENCE were:

- cardiac disorders: angina pectoris, atrial fibrillation
- nervous system disorders: paraesthesia, somnolence, convulsion, hypoaesthesia, amnesia, syncope, disturbance in attention, hypersomnia, tremor
- eye disorders: blurred vision
- ear and labyrinth disorders: vertigo
- respiratory, thoracic and mediastinal disorders: exertional dyspnoea, bronchospasm
- gastrointestinal disorders: abdominal distension, pancreatitis, constipation, dry mouth, haematemesis, retching, stomatitis
- skin and subcutaneous tissue disorders: prurigo, hyperhidrosis, dry skin, swelling face
- metabolism and nutrition disorders: anorexia, dyslipidaemia
- general disorders and administration site conditions: sluggishness
- immune system disorders: drug hypersensitivity, immune reconstitution syndrome
- hepatobiliary disorders: hepatomegaly, cytolytic hepatitis, hepatic steatosis, hepatitis
- reproductive system and breast disorders: gynaecomastia

— psychiatric disorders: sleep disorders, abnormal dreams, confusional state, disorientation, nervousness, nightmares

Additional ADRs of at least moderate intensity observed in other trials were acquired lipodystrophy, angioneurotic edema, erythema multiforme and haemorrhagic stroke, each reported in no more than 0.5% of patients. Stevens Johnson Syndrome (rare; < 0.1%) and toxic epidermal necrolysis (very rare; < 0.01%) have been reported during clinical development with INTELENCE.

Laboratory abnormalities

Treatment emergent clinical laboratory abnormalities (grade 3 or 4), considered ADRs, reported in $\geq 2\%$ of INTELENCE treated patients are shown in the table below.

Treatment emergent grade 3 to 4 laboratory abnormalities reported in $\geq 2\%$ of patients			
Pooled DUET-1 and DUET-2 Trials			
Laboratory Parameter Preferred Term, n (%)	DAIDS Toxicity Range	INTELENCE + BR N=599	Placebo + BR N=604
GENERAL BIOCHEMISTRY			
Pancreatic Amylase		53 (8.9)	57 (9.4)
grade 3	$\geq 2.5 \times \text{ULN}$	44 (7.4)	51 (8.4)
grade 4	$\geq 5 \times \text{ULN}$	9 (1.5)	6 (1.0)
Creatinine		12 (2.0)	10 (1.7)
grade 3	$\geq 1.9-3.4 \times \text{ULN}$	12 (2.0)	9 (1.5)
grade 4	$\geq 3.4 \times \text{ULN}$	0 (0)	1 (0.2)
Lipase		20 (3.4)	16 (2.6)
grade 3	$\geq 3-5 \times \text{ULN}$	12 (2.0)	13 (2.2)
grade 4	$\geq 5 \times \text{ULN}$	8 (1.3)	3 (0.5)
GENERAL HEMATOLOGY			
White blood cell count		12 (2.0)	26 (4.3)
grade 3	1.0-1,499 giga/l 1,000-1,499/mm ³	6 (1.0)	22 (3.6)
grade 4	< 1.0 giga/l < 1,000/mm ³	6 (1.0)	4 (0.7)
HEMATOLOGY DIFFERENTIAL COUNTS			
Neutrophils		30 (5.1)	45 (7.5)
grade 3	0.5-0.749 giga/l 500-749/mm ³	21 (3.5)	26 (4.3)
grade 4	< 0.5 giga/l < 500/mm ³	9 (1.5)	19 (3.1)
LIPIDS AND GLUCOSE			
Total cholesterol		48 (8.1)	32 (5.3)
grade 3	$> 7.77 \text{ mmol/l}$ $> 300 \text{ mg/dl}$	48 (8.1)	32 (5.3)
Low density lipoprotein		42 (7.2)	39 (6.6)
grade 3	$\geq 4.9 \text{ mmol/l}$ $\geq 190 \text{ mg/dl}$	42 (7.2)	39 (6.6)
Triglycerides		55 (9.2)	35 (5.8)
grade 3	8.49-13.56 mmol/l 751-1200 mg/dl	34 (5.7)	24 (4.0)
grade 4	$\geq 13.56 \text{ mmol/l}$ $\geq 1200 \text{ mg/dl}$	21 (3.5)	11 (1.8)
Elevated Glucose Levels		21 (3.5)	14 (2.3)
grade 3	13.89-27.75 mmol/l 251-500 mg/dl	21 (3.5)	13 (2.2)
grade 4	$\geq 27.75 \text{ mmol/l}$ $\geq 500 \text{ mg/dl}$	0 (0)	1 (0.2)
HEPATIC PARAMETERS			
Alanine amino transferase		22 (3.7)	12 (2.0)
grade 3	$5.1-10 \times \text{ULN}$	16 (2.7)	10 (1.7)

grade 4 Aspartate amino transferase	≥ 10 x ULN	6 (1.0) 19 (3.2)	2 (0.3) 12 (2.0)
grade 3	5.1-10 x ULN	16 (2.7)	10 (1.7)
grade 4	> 10 x ULN	3 (0.5)	2 (0.3)

ULN=Upper Limit of Normal

Lipodystrophy

Combination antiretroviral therapy has been associated with redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV infected patients, including loss of peripheral and facial subcutaneous fat, increased intra-abdominal and visceral fat, breast hypertrophy and dorso-cervical fat accumulation (buffalo hump) (see section 4.4).

Immune Reconstitution Syndrome

In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise (immune reconstitution syndrome). Autoimmune disorders such as Graves' disease have also been reported in the context of Immune Reconstitution syndrome, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment. (see section 4.4).

Osteonecrosis

Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long term exposure to combination antiretroviral therapy. The frequency of this is unknown (see section 4.4).

Additional information on special populations

Patients co-infected with hepatitis B and/or hepatitis C virus

Among co-infected patients (n=139) in the pooled analysis for DUET 1 and DUET 2, grade 3 or 4 elevations in AST developed in 9.7% of the 72 patients in the INTELENCE arm and in 6.0% of the 67 patients in the placebo arm and grade 3 or 4 elevations in ALT developed in 11.1% of patients in the INTELENCE arm and in 7.5% of patients in the placebo arm. Among co-infected patients, 1.4% of those treated with INTELENCE and 3.0% in the placebo arm discontinued because of liver or biliary system disorders. Standard clinical monitoring of patients with chronic hepatitis is considered adequate.

Adverse Drug Reactions Identified During Postmarketing Experience with INTELENCE

Immune system disorders

Hypersensitivity reactions including DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) have been reported and were characterized by rash, constitutional findings, and infrequently organ dysfunction, including hepatic failure (see section 4.4).

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Rhabdomyolysis

מצ"ב העלון, שבו מסומנות החמורות המבוקשות על רקע צהוב שינויים שאינם בגדר החמורות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך 1.2.16.....

.....

.....