Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/299/intelence-100-mg-120-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/J05AG04

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INTELENCE 100 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Etravirin 100 mg

Yardımcı madde :

Laktoz monohidrat 160 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz ya da beyazımsı renkte oval tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

INTELENCE, diğer antiretroviral ilaçlar ile kombinasyon şeklinde, non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü (NNRTI) direnci olanlar dahil, antiretroviral tedavi görmüş erişkin hastalarda, insan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) infeksiyonu tedavisinde endikedir (bkz.Bölüm 5.1).

INTELENCE kullanımına tedavi öyküsü ve mümkün olduğunda, direnç testleri sonrasında başlanmalıdır.

NNRTI ve nükleozid ya da nükleotid reverse transkriptaz inhibitörü (N[t]RTI) içeren ilaç kullanımı ile virolojik başarısızlık görülmüş hastalarda, INTELENCE'ın sadece N(t)RTI'lar ile kombinasyon şeklinde kullanılması önerilmemektedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlanmalıdır.

INTELENCE her zaman, mutlaka diğer antiretroviral tıbbi ürünler ile kombinasyon halinde verilmelidir.

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:
Önerilen INTELENCE dozu, yemek sonrası günde iki kez (b.i.d.) 200 mg'dır (100 mg'lık iki tablet).
Eğer hasta bir INTELENCE dozunu olağan zamanının 6 saati içinde almamış ise, hastaya INTELENCE'ı ilk öğününden hemen sonra mümkün olduğunca çabuk alması ve bir sonraki INTELENCE dozunu normal zamanında alması söylenmelidir.
Eğer hasta bir INTELENCE dozunu olağan zamanından 6 saatten daha uzun süreyle almayı unutmuş ise, hastaya atlanan dozu almaması ve daha sonra olağan doz uygulama şemasına devam etmesi söylenmelidir.

Uygulama şekli:
Tabletleri su ile birlikte, bütün olarak yutulması söylenmelidir. INTELENCE tableti bütün olarak yutamayan hastalar, tabletleri bir bardak su içinde eritebilirler. Tabletler eridiğinde, hasta suyu iyice karıştırmalı ve hemen içmelidir. Dozun tamamının alınmasını sağlamak amacıyla, bardak bir miktar su ile birkaç kez çalkalanmalı ve bunlar da içilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif ya da orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru A ya da B) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. INTELENCE'ın farmakokinetik özellikleri şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru C) olan hastalarda incelenmemiştir.

Çocuklar (12 yaşından küçük) ve ergenler (12 ile 17 yaş):
Çocuklar ve ergenlerde INTELENCE tedavisi önerilmemektedir. INTELENCE'ın bu popülasyonlardaki güvenlilik ve etkinliği halen araştırma altındadır.

Geriyatrik popülasyon :
Bu popülasyona ilişkin bilgiler kısıtlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etravirin ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalara günümüzdeki antiretroviral ilaç tedavisinin HIV enfeksiyonunu tam olarak iyileştirmediği ve kan ya da cinsel ilişki yoluyla başkalarına HIV geçişini önlediğinin kanıtlanmadığı iletilmelidir. Hasta tarafından uygun önlemlerin alınmasına devam edilmesi için gerekli uyarılar yapılmalıdır.

HIV-1 enfeksiyonlu çocuklarda ve ergenlerdeki klinik araştırmalar devam etmektedir (6 ile 17 yaş arası)

Şiddetli deri ve aşırı duyarlılık reaksiyonları:
INTELENCE ile şiddetli, potansiyel olarak hayatı tehdit edici, ölümcül deri reaksiyonları bildirilmiştir; Stevens-Johnson Sendromu, eritema multiforme ve toksik epidermal nekroliz ender olarak (< %0.1) bildirilmiştir. Döküntü, yapısal bulgular ve karaciğer yetmezliği dahil seyrek organ disfonksiyonu ile nitelendirilen aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir.

Döküntü sıklıkla hafif ile orta evrede şiddetli olmuş ve tedavinin ikinci haftasında ortaya çıkmıştır; 4. haftadan sonra ise seyrektir. Döküntü çoğunlukla kendini sınırlayıcı özelliktedir ve genel olarak tedavinin devamıyla 1-2 hafta içinde kaybolur (bkz. Bölüm 4.8).

Şiddetli deri reaksiyonları veya aşırı duyarlılık reaksiyonları (şiddetli döküntü veya ateşin eşlik ettiği döküntü, genel kırıklık, bitkinlik, kas veya eklem ağrıları, kabarcık, oral lezyonlar, konjunktivit, hepatit, eozinofili içeren ama bunlarla sınırlı olmayan) gelişmesi durumunda INTELENCE hemen kesilmelidir. Karaciğer transaminazlarını içeren klinik durum izlenmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Şiddetli döküntü başlamasının ardından INTELENCE tedavisinin kesilmesinde gecikme olması hayatı tehdit edici bir reaksiyonla sonuçlanabilir.

Yaşlılar :

Geriyatrik hastalardaki deneyim sınırlıdır: Klinik çalışmalarda, 65 yaş ve üzerinde 6 hasta ve 56-64 yaşlarında 53 hasta INTELENCE kullanmıştır. 55 yaş üzeri hastalarda advers olayların tipi ve insidansı, daha genç hastalarda görülenler ile benzerdir.

Birlikte başka patolojik tabloları olan hastalar :

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ya da orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru A ya da B) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. INTELENCE'ın farmakokinetik özellikleri şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru C) olan hastalarda incelenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Etravirinin renal klerensi ihmal edilebilir (< %1.2) düzeyde olduğundan, böbrek yetmezliği olan hastaların total vücut klerensinde bir azalma beklenmez. Böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir özel önlem ya da doz ayarlaması gerekli değildir. Etravirin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığı için, hemodiyaliz ya da periton diyalizi yoluyla anlamlı derecede uzaklaştırılması olası değildir.

Yağların redistrubisyonu(Yağların yeniden dağılımı):

Kombinasyon antiretroviral tedavisi, HIV infeksiyonlu hastalarda vücuttaki yağların yeniden dağılımı (lipodistrofi) ile ilişkili bulunmuştur. Bu olayların uzun süreli sonuçları halen bilinmemektedir. Bu tablonun mekanizması hakkındaki bilgiler eksiktir. Viseral lipomatozis ile proteaz inhibitörleri (PI'lar) ve lipoatrofi ile nükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri (NRTI'lar) arasında bir bağıntı varlığı hipotezi ortaya atılmıştır. Daha yüksek bir lipodistrofi riski, daha ileri yaş gibi bireysel faktörler, ve daha uzun süreli antiretroviral tedavi ve bununla ilişkili metabolik bozukluklar gibi ilaç ilişkili faktörler ile bağıntılı bulunmuştur. Bu nedenle klinik muayenede, yağların yeniden dağılımına ait fiziksel bulguların değerlendirilmesi de yer almalıdır.

İmmün yeniden yapılanma sendromu :

Kombinasyon antiretroviral tedavisinin başlatıldığı dönemde, şiddetli immün yetmezliği olan HIV infeksiyonlu hastalarda, asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı patojenlere karşı bir

enflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir ve ciddi klinik tablolara veya semptomların ağırlaşmasına yol açabilir. Bu gibi reaksiyonlar tipik olarak, kombinasyon antiretroviral tedavisi başlangıcının ilk haftaları ya da ayları içinde gözlenmiştir. Konuya ilişkin önemli örnekler sitomegalovirüs retiniti, jeneralize ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jiroveci* pnömonisidir. Herhangi bir enflamatuvar semptom değerlendirilmeli ve gerekli olduğunda tedavi başlatılmalıdır.

INTELENCE, laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etravirin, sitokrom P450 (CYP)3A, CYP2C9 ve CYP2C19 (rifampisin gibi) tarafından metabolize olur, ve bunu metabolitlerin üridin difosfat glukuronozil transferaz (UDPGT) tarafından glukuronidasyonu izler. CYP3A, CYP2C9, ya da CYP2C19'u indükleyen ilaçlar, etravirin klerensini artırarak etravirin plazma konsantrasyonlarında azalmaya yol açabilir. INTELENCE ile CYP3A (klaritromisin gibi), CYP2C9 (flukonazol gibi) ya da CYP2C19'u (omeprazol gibi) inhibe eden ilaçların birlikte uygulanması, etravirin klerensini azaltabilir ve etravirin plazma konsantrasyonlarında artış ile sonuçlanabilir.

<u>Etravirin kullanımından etkilenen ilaçlar:</u>

Etravirin CYP3A'nın zayıf bir indükleyicisidir. INTELENCE ile başlıca CYP3A(örn:sildenafil) tarafından metabolize edilen ilaçların birlikte uygulanması, bu gibi ilaçların plazma konsantrasyonlarında azalma ile sonuçlanabilir. Bu durum ise böyle ilaçların terapötik etkilerini azaltabilir veya kısaltabilir.

Etravirin CYP2C9ve CYP2C19'un zayıf bir inhibitörüdür. Etravirin aynı zamanda, P-glikoproteininin zayıf bir inhibitörüdür ama substratı değildir. Esas olarak CYP2C9 (varfarin gibi) ya da CYP2C1 (nelfinavir gibi) tarafından metabolize edilen ya da P-glikoproteini tarafından taşınan ilaçlar (digoksin gibi) ile eş zamanlı uygulama, bu gibi ilaçların plazma konsantrasyonlarında artış ile sonuçlanabilir. Bu durum ise, terapötik etkilerini ya da advers olay görülme sıklığını artırabilir ya da uzatabilir.

Seçilmiş antiretroviral ve non-antiretroviral ilaçlar ile bilinen ve teorik etkileşimler aşağıda verilmektedir.

Etkileşim çalışmalarından edinilen veriler

İlaç-ilaç etkileşim çalışmalarında, INTELENCE'ın benzer maruziyet düzeyleri oluşturan değişik formülasyonları ve/veya dozları kullanılmıştır ve bu nedenle, bir formülasyon için geçerli olan etkileşimler, diğeri için de geçerlidir. Aşağıda verilen dozlar miligram cinsindendir.

Non-Nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI'lar)

INTELENCE'ın diğer NNRTI'lar ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Nükleozid ya da Nükleotid Reverse Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI'lar/N[t]RTI'lar)

Didanozin: Didanozin 400 mg q.d. ile birlikte uygulamada, didanozin ve etravirin EAA düzeyleri ve etravirin C_{min} düzeyi değişmemiştir. Bu çalışmada didanozinin C_{min} düzeyi belirlenmemiştir.

INTELENCE ve didanozin kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir. Didanozin aç karına uygulandığı için, INTELENCE'tan (yemekten sonra uygulanması gerekir) bir saat önce ya da iki saat sonra uygulanmalıdır.

Tenofovir disoproksil fumarat: Tenofovir disoproksil fumarat 300 mg q.d. ile birlikte uygulamada, tenofovir EAA düzeyi değişmemiş, C_{min} ise %19 artmıştır. Etravirinin EAA ve C_{min} düzeyleri , sırasıyla %19 ve %18 oranlarında azalmıştır.

INTELENCE ve tenofovir disoproksil fumarat kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir.

Diğer NRTI'lar: Diğer NRTI'ların (örn. abakavir, emtrisitabin, lamivudin, stavudin ve zidovudin) başlıca renal yoldan elimine olmaları temelinde, bu tıbbi ürünler ve INTELENCE arasında ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

Proteaz İnhibitörleri (PI'lar)—Desteksiz (yani, eş zamanlı düşük doz ritonavir uygulaması olmaksızın)

Atazanavir, desteksiz: Atazanavir 400 mg q.d. ile birlikte uygulama, atazanavir EAA ve C_{min} düzeylerinde, sırasıyla %17 ve %47 azalma, etravirin için ise, sırasıyla %50 ve %58 artış ile sonuçlanmıştır.

Desteksiz atazanavir ve INTELENCE'ın birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Ritonavir: INTELENCE'ın tam-doz ritonavir (600 mg b.i.d.) ile birlikte kullanımı, etravirin plazma konsantrasyonunda anlamlı bir azalmaya neden olabilir. Bu durum INTELENCE'ın terapötik etkisinin kaybıyla sonuçlanabilir. INTELENCE ile tam doz ritonavirin (600 mg b.i.d.) birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Nelfinavir: INTELENCE ile birlikte nelfinavir kullanımı, nelfinavir plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir.

Fosamprenavir, desteksiz: INTELENCE'ın desteksiz fosamprenavir ile birlikte kullanımı amprenavirin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir.

Diğer desteksiz PI'lar: INTELENCE ile diğer desteksiz PI'ların (indinavir ve sakinavir dahil) birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Proteaz İnhibitörleri (PI'lar)—Destekli (düşük doz ritonavir ile)

Tipranavir/ritonavir: Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg b.i.d. ile birlikte uygulama tipranavir EAA ve C_{min} düzeylerinde, sırasıyla %18 ve %24 artışa, etravirin düzeylerinde ise, sırasıyla %76 ve %82 azalmaya neden olmuştur.

Tipranavir/ritonavir ve INTELENCE'ın birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Fosamprenavir/ritonavir: Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg b.i.d. ile birlikte uygulama, amprenavir EAA ve C_{min} düzeylerinde, sırasıyla %69 ve %77 artış ile sonuçlanmış; etravirine ait düzeyler ise değişmemiştir.

Amprenavir ve fosamprenavir/ritonavir, INTELENCE ile birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerektirebilir.

Atazanavir/ritonavir: Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. ile birlikte uygulama, atazanavir EAA ve C_{min} düzeylerinde, sırasıyla %14 ve %38 azalma, etravirin düzeylerinde ise, sırasıyla %30 ve %26 artış ile sonuçlanmıştır.
INTELENCE ve atazanavir/ritonavir kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir.

Darunavir/ritonavir: Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg b.i.d. ile birlikte uygulama darunavir EAA ve C_{min} düzeylerini değiştirmezken, etravirin EA ve C_{min} düzeylerinde, sırasıyla %37 ve %49 azalmaya yol açmıştır
INTELENCE ve darunavir/ritonavir kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir.

Lopinavir/ritonavir (yumuşak jel kapsül): Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg b.i.d. ile birlikte uygulama, lopinavir EAA ve C_{min} düzeylerinde, sırasıyla %20 ve %8 azalma, etravirin EAA ve C_{min} düzeylerinde ise, sırasıyla %17 ve %23 artışa neden olmuştur.
INTELENCE ve lopinavir/ritonavir(yumuşak jel kapsül) kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir.

Sakinavir/ritonavir(yumuşak jel kapsül): Sakinavir 1000 mg/ritonavir 100 mg b.i.d ile birlikte uygulama sakinavir EAA düzeyini değiştirmemiş ve C_{min} düzeyinde %20 azalmaya yol açmıştır. Bu uygulama etravirin EAA ve C_{min} düzeylerinde, sırasıyla %33 ve %29 azalma ile sonuçlanmıştır.
INTELENCE ve sakinavir/ritonavir kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir.

Çift destekli Proteaz İnhibitörleri
Lopinavir/sakinavir/ritonavir: Lopinavir 400 mg/sakinavir 800-1000 mg/ritonavir 100 mg b.i.d. ile birlikte uygulama, etravirin EAA ve C_{min} düzeylerini değiştirmezken, lopinavir ve sakinavir için, sırasıyla %18 ile %24, ve %13 ile %13 azalmaya yol açmıştır.
INTELENCE ve lopinavir/sakinavir/ritonavir kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir.

CCR5 Antagonistleri

Maravirok: Maravirok 300 mg b.i.d. ile birlikte uygulama, etravirin EAA ve C_{min} düzeylerini değiştirmezken, maravirok için, sırasıyla %53 ve %39 azalmaya yol açmıştır.

Maravirok ile INTELENCE'ın eş-zamanlı kullanılması, maravirok plazma konsantrasyonunda anlamlı bir azalmaya neden olabilir. INTELENCE maravirok ile birlikte, güçlü bir CYP3A inhibitörü (örn. destekli bir PI) bulunmaksızın uygulandığında, önerilen maravirok dozu 600 mg b.i.d.'dir. INTELENCE için doz ayarlaması gerekli değildir.

Maravirok/darunavir/ritonavir: Maravirok 150 mg/darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg b.i.d ile birlikte uygulama, etravirin EAA ve C_{min} düzeylerini değiştirmemiş, ancak maravirok EAA ve C_{min} düzeylerinde, maravirok 150 mg b.i.d. uygulamasına kıyasla, sırasıyla 3.1 kat ve 5.3 kat artış ile sonuçlanmıştır.

INTELENCE maravirok ile birlikte, güçlü bir CYP3A inhibitörü (örn. destekli bir PI) varlığında uygulandığında önerilen maravirok dozu için, maravirok ürün bilgilerine bakınız ve INTELENCE'ı bir CYP3A indükleyicisi şeklinde değerlendiriniz (efavirenz gibi). INTELENCE için doz ayarlaması gerekli değildir.

Füzyon İnhibitörleri

Enfuvirtid: Enfuvirtid 90 mg b.i.d. ile birlikte uygulamada etravirin EAA ve C_{min} düzeyleri, popülasyon farmakokinetik analizleri temelinde değişmemiştir. Enfuvirtid düzeyleri ise belirlenmemiştir.

Birlikte uygulandıklarında, INTELENCE ya da enfuvirtid için etkileşim beklenmemektedir.

İntegraz Sarmal Transfer İnhibitörleri

Elvitegravir/ritonavir: Elvitegravir 150 mg/ ritonavir 100 mg q.d. ile birlikte uygulama, her üç ilacın da eğri altı alan değerlerinde değişikliğe yol açmamıştır. Bu çalışmada ilaçların C_{min} değerleri ölçülmemiştir.

INTELENCE ve elvitegravir/ritonavir kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir.

Raltegravir: Raltegravir 400 mg b.i.d. ile birlikte uygulandığında, raltegravirin EAA ve C_{min} düzeyleri, sırasıyla %10 ve %34 azalırken, etravirin düzeyleri değişmemiştir.

INTELENCE ve raltegravir kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir.

Antiaritmikler

Digoksin: Tek doz 0.5 mg digoksin, etravirin ile birlikte uygulandıktan sonra, digoksinin EAA düzeyinde %18 artış gözlenmiştir. Digoksinin C_{min} düzeyi ölçülmemiş, etravirin düzeyleri ise aynı kalmıştır.

INTELENCE ve digoksin kombinasyonu doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir. Digoksin INTELENCE ile kombine edildiğinde digoksin düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir.

Amiyodaron, bepridil, disopiramid, flekainid, lidokain (sistemik), meksiletin, propafenon, kinidin: INTELENCE ile eş zamanlı uygulandıklarında, bu antiaritmiklerin konsantrasyonları azalabilir. Dikkatli olunması gereklidir ve eğer mümkünse, INTELENCE ile eş zamanlı uygulandıklarında antiaritmiklerin terapötik konsantrasyonlarının izlenmesi önerilmektedir.

Antikoagülanlar

Varfarin: INTELENCE ile eş zamanlı uygulandığında varfarin konsantrasyonları etkilenebilir. Varfarin, INTELENCE ile kombine edildiğinde, uluslararası normalize oran (INR) değerlerinin izlenmesi önerilmektedir.

Antikonvülsanlar

Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin: Karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin CYP450 enzimlerinin indükleyicileridir. INTELENCE, karbamazepin, fenobarbital, ya da fenitoin ile kombinasyon şeklinde kullanılmamalıdır, çünkü birlikte uygulama etravirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı ölçüde azalmalara neden olabilir. Bu durum INTELENCE'ın terapötik etkisinde kayıp ile sonuçlanabilir.

Antifungaller

Flukonazol: Flukonazol 200 mg q.a.m.(sabah tek doz) etravirin ile birlikte uygulandığında EAA ve C_{min} düzeylerini değiştirmemiş, etravirin EAA ve C_{min} düzeylerinde ise, sırasıyla %86 ve %109 artışa neden olmuştur.

Faz III çalışmalarında advers olayların görülme sıklığı eşzamanlı olarak flukonazol ve INTELENCE ya da plasebo alan hastalarda benzer çıkmıştır. INTELENCE ve flukonazol kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir.

Vorikonazol: Vorikonazol 200 mg b.i.d. etravirin ile birlikte uygulandığında, EAA ve C_{min} düzeylerinde, sırasıyla %14 ve %23 artış, etravirin EAA ve C_{min} düzeylerinde ise, sırasıyla %36 ve %52 artışa neden olmuştur. INTELENCE ve vorikonazol kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir.

Itrakonazol, ketokonazol, posakonazol: Posakonazol, CYP3A'nın potent inhibitörüdür, plazma etravirin konsantrasyonlarını yükseltebilirler. İtrakonazol ve ketokonazol CYP3A'nın hem potent inhibitörleri hem de substratlarıdır. INTELENCE ve itrakonazol ya da ketokonazolün eş zamanlı sistemik kullanımları, plazma etravirin konsantrasyonlarını yükseltebilir. Aynı zamanda kullanımlarında, itrakonazol ya da ketokonazolün plazma konsantrasyonları, INTELENCE tarafından azaltılabilir. INTELENCE ve bu antifungallerin kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir.

Antienfektifler

Azitromisin: Azitromisin eliminasyonunun böbrek yoluyla oluşuna dayanarak, azitromisin ve INTELENCE arasında ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

Klaritromisin: Klaritromisin 500 mg b.i.d. etravirin ile birlikte uygulandığında, klaritromisinin EAA ve C_{min} düzeyleri, sırasıyla %39 ve %53 azalmış, 14-hidroksi klaritromisinin EAA düzeyi %21 artmış, C_{min} düzeyi ise değişmemişti. Etravirinin aynı değerlerinde ise, sırasıyla %42 ve %46 artış gözlendi.

Klaritromisin maruziyeti etravirin ile azalmış; ancak, aktif metaboliti olan 14-hidroksi-klaritromisin konsantrasyonları artmıştır. 14-hidroksi-klaritromisin *Mycobacterium avium* kompleksine (MAC) karşı düşük aktivite gösterdiği için, bu patojene karşı bütünsel aktivite bozulabilir; MAC tedavisinde bu nedenle, azitromisin gibi klaritromisin alternatifleri gündeme getirilmelidir.

Antimikobakteriyeller

Rifampisin/rifampin, rifapentin: Rifampisin ve rifapentin CYP450 enzimlerinin potent indükleyicileridir. INTELENCE rifampisin ya da rifapentin ile kombinasyon şeklinde kullanılmamalıdır, çünkü birlikte uygulama etravirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı derecede azalmalara neden olabilir. Bu durum INTELENCE'ın terapötik etkisinde kayıp ile sonuçlanabilir.

Rifabutin: Birlikte rifabutin 300 mg q.d. uygulaması rifabutin EAA ve Cmin düzeylerinde, sırasıyla %17 ve %24, 25-*O*- dezasetilrifabutin düzeylerinde %17 ve %22, etravirin düzeylerinde ise %37 ve %35 azalma ile sonuçlanmıştır.

INTELENCE destekli bir proteaz inhibitörü ile birlikte kullanılmazsa, INTELENCE ve rifabutin doz ayarlaması olmadan kullanılabilir.

INTELENCE destekli darunavir, lopinavir veya sakinavir ile birlikte uygulanırsa, rifabutinli kombinasyon etravirin maruziyetindeki belirgin düşüş olasılığından dolayı dikkatli kullanılmalıdır.

INTELENCE, rifabutin ve destekli bir proteaz inhibitörü ile birlikte uygulandığında, önerilen rifabutin dozu, rejimin destekli proteaz inhibitörü bileşeni reçete bilgileri ile belirlenir.

Antiviraller

Ribavirin: Ribavirin eliminasyonunun böbrek yoluyla oluşuna dayanarak, ribavirin ve INTELENCE arasında ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

Benzodiazepinler

Diazepam: INTELENCE'ın diazepam ile birlikte kullanımı, diazepamın plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

Kortikosteroidler

Deksametazon (sistemik): Sistemik deksametazon CYP3A'yı indükler ve etravirin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Bu durum INTELENCE'ın terapötik etkisinde kayıp ile sonuçlanabilir. Özellikle uzun dönemli kullanım durumlarında, sistemik deksametazon dikkatle kullanılmalı ya da alternatifleri değerlendirilmelidir.

Östrojen Bazlı Kontraseptifler

Etinilöstradiol / noretindron: Etinilöstradiol 0.035 mg/ noretindron 1 mg q.d. ile birlikte uygulama, etinilöstradiol EAA düzeyini %22 artırmış, Cmin düzeyini değiştirmemiştir. Noretindronun EAA düzeyi değişmemiş, Cmin düzeyi %22 azalmıştır. Etravirinin ilgili düzeyleri ise değişmemiştir.

Östrojen ve/veya progesteron bazlı kontraseptifler ve INTELENCE kombinasyonu doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.

Bitkisel Ürünler

St. John Wort (Hypericum perforatum): INTELENCE, St. John bitkisi içeren ürünler ile eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır, çünkü birlikte uygulama etravirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalara neden olabilir. Bu durum INTELENCE'ın terapötik etkisinde kayıp ile sonuçlanabilir.

HMG Co-A Redüktaz İnhibitörleri

Atorvastatin: Atorvastatin 40 mg q.d. ile kombine uygulama sonucunda, etravirin EAA ve Cmin düzeyleri aynı kalmıştır. Atorvastatin EAA düzeyi %37 azalmış, ve 2-hidroksi atorvastatinin EAA düzeyi %27 artmıştır; bu iki bileşiğin Cmin değerleri belirlenmemiştir.

INTELENCE ile kombine edildiğinde, klinik yanıtı uygun durumda tutmak için atorvastatin dozunun ayarlanması gerekli olabilir.

Pravastatin: Pravastatin ve INTELENCE arasında etkileşim beklenmemektedir.

Fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, rosuvastatin, simvastatin: Lovastatin, rosuvastatin ve simvastatin CYP3A substratlarıdır ve INTELENCE ile birlikte uygulanmaları, daha düşük plazma HMG Co-A redüktaz inhibitörü konsantrasyonlarıyla sonuçlanabilir. Fluvastatin, rosuvastatin ve, daha düşük bir oranda olmak üzere, pitavastatin CYP2C9 tarafından metabolize edilmektedir ve INTELENCE ile birlikte uygulama, daha yüksek plazma HMG Co-A redüktaz inhibitörü konsantrasyonlarıyla sonuçlanabilir. Bu HMG Co-A redüktaz inhibitörleri için doz ayarlamaları gerekli olabilir.

H_2-Reseptör Antagonistleri

Ranitidin: Ranitidin 150 mg b.i.d. ile birlikte uygulama, etravirin EAA düzeyinde %14 azalmaya neden olmuş, Cmin düzeyi ise belirlenmemiştir. INTELENCE H_2-reseptör antagonistleriyle doz ayarlamaları yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.

İmmünosupresanlar

Siklosporin, sirolimus, takrolimus: Sistemik immünosupresanlar ile eş zamanlı uygulama dikkatle yapılmalıdır, çünkü INTELENCE ile eş zamanlı uygulandıklarında siklosporin, sirolimus ya da takrolimus plazma konsantrasyonları etkilenebilir.

Narkotik Analjezikler

Metadon: 60 mg/gün ile 130 mg/gün arasında değişen bireysel dozlarda metadon ile kombine uygulama, R(-) metadon, S(+) metadon ve etravirinin EAA ve Cmin düzeylerinde değişmelere yol açmamıştır.

INTELENCE ile birlikte uygulama sırasında ya da sonrasında klinik durum temelinde, metadon dozajında değişikliğe ihtiyaç duyulmamıştır.

Fosfodiesteraz, tip 5 (PDE-5) inhibitörleri

Sildenafil, vardenafil, tadalafil: Tek doz 50 mg sildenafil ile birlikte uygulama sonrasında sildenafil ve N-desmetil-sildenafil EAA düzeyleri, sırasıyla %57 ve %41 azalmıştır. Bu bileşiklerin Cmin düzeyleri belirlenmemiştir.

PDE-5 inhibitörleri ile INTELENCE'ın eş zamanlı kullanımı, istenilen klinik etkiye ulaşmak için PDE-5 inhibitörü dozunun ayarlanmasını gerektirebilir.

Proton Pompası İnhibitörleri

Omeprazol: Omeprazol 40 mg q.d. ve etravirin kombinasyonu, etravirin EAA düzeyinde %41 artış ile sonuçlanmıştır. Etravirin Cmin düzeyi belirlenmemiştir.

INTELENCE proton pompası inhibitörleriyle birlikte doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir.

Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSRI'lar)

Paroksetin: Paroksetin 20 mg q.d. ile birlikte uygulama, paroksetin ve etravirinin EAA düzeylerini değiştirmemiştir. Paroksetinin Cmin düzeyinde %13 azalma olurken, etravirin düzeyi aynı kalmıştır.

INTELENCE paroksetin ile birlikte doz ayarlamaları yapılmaksızın uygulanabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi : B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda etravirin ile yürütülmüş yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. Hayvanlardaki çalışmalarda gelişimsel toksisite veya reprodüktif fonksiyon ve fertilite üzerinde etkilere yönelik veri bulunmamıştır. INTELENCE gebelik sırasında sadece potansiyel yararları potansiyel risklerini haklı çıkardığında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Etravirinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebeklerde gerek HIV geçiş potansiyeli gerekse advers olay potansiyeli nedeniyle, annelere, eğer INTELENCE alıyorlar ise bebeklerini emzirmemeleri söylenmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Etravirinin fertilite üzerindeki etkileri hakkında insanlara ilişkin veri bulunmamaktadır. Sıçanlarda, INTELENCE tedavisiyle çiftleşme ya da fertilite üzerinde herhangi bir etki bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

INTELENCE'ın araba kullanma ya da makine işletme becerileri üzerindeki etkilerine yönelik bir çalışma yürütülmemiştir. INTELENCE'ın hastanın araba kullanma ya da makine işletme becerilerini bozabileceği yönünde veri bulunmamaktadır. Ancak INTELENCE'ın advers ilaç reaksiyon profili göz önünde bulundurularak dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalardan elde edilen advers ilaç reaksiyonları :

Güvenlilik değerlendirmesi, antiretroviral tedavi görmüş HIV-1 enfeksiyonlu erişkin hastalar ile yürütülen Faz III plasebo-kontrollü araştırmalar DUET-1 ve DUET-2'de, 599'u INTELENCE alan (200 mg b.i.d.) 1203 hastaya ait tüm verilere dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1). Bir araya getirilmiş bu araştırmalarda, INTELENCE kolu ve plasebo kolundaki hastalar için medyan ilaç maruziyeti sırasıyla 52.3 ve 51.0 hafta idi.

En sık bildirilen (≥%5) ve şiddet düzeyi en az evre 2 olan advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler) döküntü (INTELENCE kolunda %10 ve plasebo kolunda %3.5), diyare (INTELENCE kolunda %7.0 ve plasebo kolunda %11.3), hipertrigliseridemi (INTELENCE kolunda %6.3 ve plasebo kolunda %4.3) ve bulantı (INTELENCE kolunda %5.2 ve plasebo kolunda %4.8) oldu.

INTELENCE tedavisi sırasında bildirilen AİR'lerin büyük çoğunluğunun şiddeti evre 1 ile 2 idi. Evre 3 ya da 4 AİR'ler, INTELENCE ve plasebo tedavisindeki hastaların sırasıyla % 22.2 ve % 17.2'sinde bildirildi. En yaygın olarak bildirilen evre 3 ya da 4 AİR'ler hipertrigliseridemi (INTELENCE kolunda % 4.2 ve plasebo kolunda % 2.3) hiperkolesterolemi (INTELENCE kolunda % 2.2 ve plasebo kolunda % 2.3) böbrek yetmezliği (INTELENCE kolunda % 2.0 ve plasebo kolunda % 1.2) ve anemi (INTELENCE kolunda % 1.7 ve plasebo kolunda % 1.3) oldu. INTELENCE tedavisindeki hastaların %2 ya da daha fazlasında bildirilen tedavi kaynaklı klinik laboratuar anormallikleri (evre 3 ya da 4) için, aşağıdaki yan etki listesine bakınız. Bütün diğer evre 3 ve/veya 4 AİR'ler, INTELENCE ile tedavi gören hastaların %1.5'inden daha azında bildirilmiştir. INTELENCE kolundaki hastaların % 5.2'si AİR'ler nedeniyle tedaviyi bırakırken, bu oran plasebo kolundaki

hastalarda % 2.6 oldu. İlacın bırakılmasına neden olan en yaygın AİR döküntüydü (INTELENCE kolundaki % 2.2'ye karşı plasebo kolunda % 0).

Döküntü büyük çoğunlukla hafif ile orta derecede, genel olarak maküler ile makülopapüler ya da eritematöz idi, çoğunlukla tedavinin ikinci haftasında ortaya çıktı ve 4. haftadan sonra seyrekti. Döküntü çoğunlukla kendini sınırlayıcı nitelikteydi ve genel olarak tedavinin devamıyla 1-2 hafta içinde ortadan kayboldu (bkz. Bölüm 4.4). DUET araştırmalarında INTELENCE kolundaki kadınlarda döküntü insidansı erkeklere kıyasla daha yüksekti. Daha geniş olan Faz IIb/III veritabanında (N=1223), cinsiyet farklılıkları görülmemişti. Döküntünün şiddeti ya da döküntüye bağlı tedavi sonlandırmalarında cinsiyet farkı bulunmamaktaydı. NNRTI-ilişkili döküntü öyküsü olan hastalarda, INTELENCE-ilişkili döküntü gelişimi yönüyle, NNRTI-ilişkili döküntü öyküsü olmayan hastalara kıyasla görünür bir risk artışı yoktu.

Orta derecede veya daha şiddetli (≥ evre 2) olan AİR'ler ve AİR olarak kabul edilen laboratuar anormallikleri aşağıda liste halinde verilmektedir. AİR'ler sistem organ sınıfı (SOS) ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklık dereceleri şu şekildedir:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ile <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ile <1/100); seyrek (≥1/10,000 ile <1/1,000); çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki veriler ile hareket edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Anemi, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: İlaç aşırı duyarlılığı, immün yeniden yapılanma sendromu, anjiyonörotik ödem

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, hiperglisemi, diabetes mellitus
Yaygın olmayan: Anoreksi, dislipidemi, edinilmiş lipodistrofi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk, anksiyete

Yaygın olmayan: Uyku bozuklukları, anormal rüyalar, konfüzyonel durum, dezoriyentasyon, sinirlilik, kabuslar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Periferik nöropati, baş ağrısı

Yaygın olmayan: Parestezi, somnolans, konvülsiyon, hipoestezi, amnezi, senkop, dikkat bozuklukları, hipersomni, tremor, hemorajik inme

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Kulak ve içkulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Miyokard enfarktüsü

Yaygın olmayan: Angina pektoris, atriyal fibrilasyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Efor dispnesi, bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, bulantı, abdominal ağrı, kusma, gastroözofajiyal reflü hastalığı, flatulans, gastrit

Yaygın olmayan: Abdominal distansiyon, pankreatit, konstipasyon, ağız kuruluğu, hematemez, öğürtü, stomatit

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Hepatomegali, sitolitik hepatit, hepatik steatozis, hepatit

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın: Döküntü, lipohipertrofi, gece terlemeleri

Yaygın olmayan: Prurigo, hiperhidroz, cilt kuruluğu, yüzde şişme, eritema multiforme

Seyrek: Stevens-Johnson Sendromu

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: Böbrek yetmezliği

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Bitkinlik

Yaygın olmayan: Uyuşukluk

Laboratuvar bulguları :

Yaygın: Pankreatik amilaz artışı, kreatinin yükselmesi, lipaz artışı, akyuvar sayımında azalma, nötrofil düşüklüğü, total kolesterol yüksekliği, düşük dansiteli lipoprotein yükselmesi, trigliseritlerde artış, glukoz düzeylerinde artış, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı

Lipodistrofi :

HIV enfeksiyonlu hastalarda kombinasyon antiretroviral tedavisi, vücuttaki yağların yeniden dağılımı (lipodistrofi) ile ilişkili bulunmuştur. Bu tablo, periferik ve fasyal derialtı yağının kaybı, intraabdominal ve viseral yağ miktarında artış, meme hipertrofisi ve dorsoservikal yağ birikimini (servikal yağ yastığı) kapsamaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

İmmün Yeniden Yapılanma Sendromu :

Kombinasyon antiretroviral tedavinin başlatıldığı sırada şiddetli immün yetmezliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda, asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı bir enflamatuar reaksiyon ortaya çıkabilir (immün yeniden yapılanma sendromu) (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Hepatit B ve/veya hepatit C virüsü ile ko-enfekte olan hastalar :

DUET-1 ve DUET-2'nin bir araya getirilmiş analizinde ko-enfekte hastalar arasında (n=139), evre 3 ya da 4 AST artışları INTELENCE kolundaki 72 hastanın % 9.7'sinde ve plasebo kolundaki 67 hastanın % 6.0'ında gelişti ve evre 3 ya da 4 ALT artışları INTELENCE kolundaki hastaların % 11.1'inde ve plasebo kolundaki hastaların % 7.5'inde gelişti. Ko-enfekte hastalar arasında, INTELENCE ile tedavi edilenlerin %1.4'ü ve plasebo kolundakilerin % 3.0'ı karaciğer ya da biliyer sistem bozuklukları yüzünden tedaviye son verdi. Kronik hepatitli hastalarda standart klinik izlemenin uygun olacağı düşünülmektedir.

INTELENCE ile pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen advers ilaç reaksiyonları :

Döküntü, yapısal bulgular ve karaciğer yetmezliği dahil seyrek organ disfonksiyonu ile nitelendirilen aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

INTELENCE doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. İnsanlarda INTELENCE ile doz aşımı deneyimi kısıtlıdır. INTELENCE doz aşımı tedavisi, hastanın vital bulguların izlenmesi ve klinik durumunun gözlemlenmesi dahil, genel destekleyici önlemlerden oluşur. Eğer endike ise, absorbe edilmemiş aktif maddenin eliminasyonu emezis ya da gastrik lavaj yoluyla sağlanmalıdır. Absorbe edilmemiş aktif maddenin uzaklaştırılmasında yardımcı olmak üzere, aynı zamanda aktif kömür uygulaması da kullanılabilir. Etravirin proteinlere yüksek oranda bağlandığı için, diyalizin aktif maddenin anlamlı ölçüde uzaklaştırılmasıyla sonuçlanması olası değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup ve ATC kodu

Farmakoterapötik grup: NNRTI (non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü)

ATC kodu: J05AG04

Etki mekanizması :

Etravirin insan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) için bir non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörüdür (NNRTI). Etravirin doğrudan reverse transkriptaz enzimine (RT) bağlanır ve enzimin katalitik bölgesinde bozulmaya yol açarak, RNA-bağımlı ve DNA-bağımlı DNA polimeraz etkinliğini bloke eder. Etravirin en az 2 konformasyonel olarak belirgin şekilde bağlanma yetisine sahiptir. Belirli bir bağlanma modunda, etravirinin torsiyonel esnekliği çok sayıda konformasyonel varyantlara erişime olanak verirken, etravirinin kompakt tasarımı zarf içinde anlamlı evrede bir repozisyonlandırma ve reoriyentasyon (transilasyon ve rotasyon) sağlar. Etravirin insan DNA polimerazları α, ß ve γ'yı inhibe etmez.

Antiviral aktivite (*in vitro)*

Etravirin, 0.9 ile 5.5 nM (0.4 ile 2.4 ng/ml) arasındaki medyan EC_{50} değerleriyle, akut enfeksiyonlu T hücresi dizileri, insan periferik kan mononükleer hücreleri ve insan monositleri/makrofajları içinde, vahşi tip HIV-1 laboratuar suşları ve klinik izolatlarına karşı aktivite gösterir.

Etravirin geniş bir HIV-1 grup M (alt-tip A, B, C, D, E, F, G) paneline ve grup O primer izolatlara karşı, 0.7 ile 21.7 nM arasında yer alan EC_{50} değerleri ile *in vitro* antiviral aktivite gösterir. Bu EC_{50} değerleri, %50 hücresel toksisite konsantrasyon aralığı olan 15 ile > 100 µM'ün oldukça altındadır. Etravirinin HIV-1 için EC_{50} değeri, insan serumu varlığında 5.8 düzeyinde bir medyan faktör ile artmaktadır.

Etravirin ve incelenen antiretrovirallerin herhangi biri arasında antagonizma gözlenmemiştir. Etravirin, proteaz inhibitörleri, amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, tipranavir ve sakinavir; N(t)RTI'lar zalsitabine, didanozin, stavudin, abakavir ve tenofovir; NNRTI'lar efavirenz, delavirdin ve nevirapin; füzyon inhibitörü

enfuvirtid; integraz sarmal transfer inhibitörü raltegravir ve CCR5 antagonisti maravirok ile kombinasyon halinde aditif antiviral aktivite gösterir. Etravirin, NRTI'lar emtrisitabin, lamivudin ve zidovudin ile kombinasyon halinde aditif ile sinerjistik antiviral aktivite gösterir.

Direnç

RT pozisyonlarında NNRTI direnci ile ilişkili tek amino asit substitüsyonu gösteren 65 HIV-1 suşundan oluşan bir panelde, en yaygın şekilde bulunan K103N ve Y181C dahil, etravirin bu suşların 56'sına karşı potent antiviral aktivite göstermiştir. Hücre kültürlerinde etravirine karşı en yüksek dirence öncülük eden aminoasit substitüsyonları Y181I (EC_{50} değerinde 13 kat değişiklik) ve Y181V (EC_{50} değerinde 17 kat değişiklik) olmuştur. Etravirinin hücre kültürlerinde N(t)RTI'lar ve/veya PI'lara karşı direnç ile ilişkili mültipl amino asit substitüsyonları olan 24 HIV-1 suşuna karşı antiviral aktivitesi, vahşi tip HIV-1'e karşı gözlenen ile karşılaştırılabilir özelliktedir.

Farklı kökenler ve alt-tiplerden wild tip HIV-1 ve yanı sıra NNRTI dirençli HIV-1'den orijin alan etravirine dirençli suşların *in vitro* seleksiyonu yüksek ve düşük virüs inokülümlarıyla yürütüldü. Yüksek virüs inokülümda, 40 nM ya da 200 nM konsantrasyonlarında, vahşi tip HIV-1'den dirençli suşların ortaya çıkışı gecikmeli oldu ya da engellendi. NNRTI direnci-ilişkili tekil mutasyonlar olan K103N ve Y181C'yi barındıran dirençli suşlar için de aynı durum gözlendi. Deneysel tasarım ve orijinal HIV-1 suşundan bağımsız olarak, etravirine karşı direnç gelişimi tipik olarak RT'de multipl mutasyonlar gerektirdi ve en sık olarak şunlar gözlendi; L100I, E138K, E138G, V179I, Y181C ve M230I.

Faz III araştırmaları DUET-1 ve DUET-2'de, INTELENCE içeren rejim ile virolojik başarısızlık gösteren hastalarda en yaygın olarak gelişen mutasyonlar V179F, V179I, ve Y181C idi; ve bu mutasyonlar genellikle diğer mültipl NNRTI direnci-ilişkili mutasyonların (RAM'lar) bulunduğu bir zeminde ortaya çıktılar. HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda INTELENCE ile yürütülen bütün araştırmalarda, en yaygın olarak şu mutasyonlar ortaya çıkmıştır: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C ve H221Y.

Çapraz-direnç

NNRTI direnci ilişkili bir mutasyon taşıyan 65 bölge yönelimli HIV-1 mutant suşunun 3'ünde, *in vitro* olarak etravirin ve efavirenz arasında sınırlı bir çapraz-direnç gözlendi. Diğer suşlar için, etravirin ve efavirenze karşı duyarlılık azalmasıyla ilişkili amino asit pozisyonları farklıydı. Etravirin, delavirdin, efavirenz ve/veya nevirapine dirençli 6171 klinik izolatın %83'üne karşı, < 10 nM'lük bir EC_{50} değerini halen korumaktadır. Etravirin içeren bir rejimde virolojik başarısızlık gelişmesinden sonra, hastaların delavirdin, efavirenz ya da nevirapin ile tedavi edilmesi önerilmemektedir.

Klinik deneyim

Tedavi görmüş hastalar :

INTELENCE etkinliğinin kanıtları, halen devam etmekte olan, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, iki Faz III araştırması olan DUET-1 ve DUET-2'nin 48 haftalık verilerinin analizlerine dayanmaktadır. Bu araştırmalar tasarım olarak aynı idi ve her bir araştırmada INTELENCE için benzeri etkinlik görüldü. Aşağıdaki sonuçlar, iki araştırmanın bir araya getirilmiş verileridir.

Plazma HIV-1 RNA'sı > 5000 kopya/ml olan ve tarama döneminde ya da önceki bir genotip analizinde (arşivlenmiş direnç) 1 ya da daha fazla NNRTI direnci-ilişkili mutasyonlar taşıyan tedavi görmüş HIV-1 enfeksiyonlu hastaların çalışma için kayıtları yapıldı. Bu hastalar aynı zamanda en az 8 haftadır stabil bir antiretroviral rejim ile tedavi görmekte ve tarama döneminde aşağıdaki primer PI mutasyonlarından 3 ya da daha fazlasını da taşımaktaydılar; D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S ya da L90M. Randomizasyon, temel rejim (TR) içinde enfuvirtid (ENF) kullanma isteği, önceden darunavir/ritonavir kullanımı ve tarama dönemindeki viral yüke göre katmanlaştırıldı. Bu analize 48 haftalık tedaviyi tamamlamış ya da erken dönemde çalışmayı sonlandırmış olan, DUET-1'den 612 hasta ve DUET-2'den 591 hasta alındı.

48. haftada, bir temel rejime ek olarak INTELENCE (200 mg b.i.d.) veya plasebo alan hastalarda virolojik yanıt oranı değerlendirildi. TR rejimi, darunavir/ritonavir 600/100 mg b.i.d. ve araştırıcı tarafından seçilmiş en az 2 başka antiretroviral ajandan oluşuyordu (ENF ile birlikte ya da ENF olmaksızın N[t]RTI'lar). INTELENCE kolundaki hastaların %45.6'sı ve

plasebo kolundaki hastaların %46.9'u temel antiretroviral tedavi kapsamında ENF kullanmaktaydı. INTELENCE kolundaki hastaların %25.5'i ENF'yi ilk kez kullanırken, plasebo kolundaki hastaların %26.5'i ilk kez kullanmaktaydı. INTELENCE kolundaki hastaların %20.0'ı ve plasebo kolundaki hastaların %20.4'ü önceden ENF kullanmış ve tekrar kullanmaktaydı. Virolojik yanıt, doğrulanmış bir saptanamaz düzeyde viral yük (<50 HIV-1 RNA kopya/ml) elde edilmesi şeklinde tanımlandı (Tablo 1).

Tablo 1: bir araya getirilmiş DUET-1 ve DUET-2 araştırmalarının INTELENCE ve plasebo kollarındaki hastalar için 48. haftadaki etkinlik sonuçları

	DUET-1 ve DUET-2, bir araya getirilmiş veriler		
Başlangıç dönemi özellikleri			
Medyan plazma HIV-1 RNA	4.8 $\log_{10}$ kopya/ml		
Medyan CD4 hücre sayımı		99 x 10^6 hücre/l	
Sonuçlanımlar	INTELENCE + TR N=599	Plasebo + TR N=604	Tedavi farklılığı (%95 GA)
Doğrulanmış Saptanamaz Düzeyde Viral Yük (< 50 HIV-1 RNA kopya/ml)[1] n (%)	363 (% 60.6)	240 (% 39.7)	% 20.9 (% 15.3; % 26.4)[4]
< 400 HIV-1 RNA kopya/ml[1] n (%)	428 (% 71.5)	286 (% 47.4)	% 24.1 (% 18.7; % 29.5)[4]
HIV-1 RNA $\log_{10}$; başlangıç döneminden ortalama azalma ($\log_{10}$ kopya/ml)[2]	-2.25	-1.49	-0.64 (-0.82; -0.46)[3]
CD4 hücre sayımı; başlangıç döneminden ortalama artış (x 10^6/l)[2]	98.2	72.9	24.4 (10.4; 38.5)[3]
AIDS tanımındaki herhangi bir hastalık ve/veya ölüm n (%)	35 (% 5.8)	59 (% 9.8)	-% 3.9 (-6.9; -0.9)[5]

1 Imputasyonlar TLOVR algoritmasına göre yapılmıştır.
2 Çalışmayı tamamlayamamak başarısızlıktır imputasyonu: Çalışmadan erken dönemde ayrılan hastalar, ayrıldıktan sonraki tüm zaman noktalarında 0'a eşit bir değişim değeriyle impüte edildiler.
3 Tedavi farklılıkları, katmanlaştırma faktörlerini kapsayan bir ANCOVA modelinden alınan En Küçük Kareler ortalamaları temeline dayanmaktadır. HIV-1 RNA'da ortalama azalma için P değeri < 0.0001; CD4 hücre sayımında ortalama değişim için P değeri= 0.0006.
4 Yanıt oranlarında gözlenen farklılığı çevreleyen güven aralığı; katmanlaştırma faktörlerini kapsayan lojistik regresyon modelinden alınan P değeri < 0.0001.
5 Yanıt oranlarında gözlenen farklılığı çevreleyen güven aralığı; P değeri= 0.0408.

Tedavi ve ENF arasında anlamlı bir etkileşim etkisi bulunduğu için, primer analiz 2 ENF katmanı üzerinde uygulandı (tekrar ENF kullanan veya kullanmayan hastalara kıyasla ilk kez ENF kullanan hastalar). DUET-1 ve DUET-2'nin bir araya getirilmiş analizinde 48. hafta sonuçları, ENF'nin ilk kez kullanılıp kullanılmadığından bağımsız olarak, INTELENCE kolunun plasebo koluna üstün olduğunu ortaya koydu. Tekrar ENF kullanan ya da kullanmayan hastaların oluşturduğu popülasyonda < 50 HIV-1 RNA kopya/ml taşıyan hastaların oranı INTELENCE kolunda % 57.0, ve plasebo kolunda %33.0 oldu (%24.0 düzeyinde bir farklılık, p <0.0001). ENF'yi ilk kez kullanan hasta grubunda, INTELENCE kolundaki hastaların %71.2'sinde < 50 HIV-1 RNA kopya/ml düzeyi elde edilirken, aynı düzey plasebo kolundaki hastaların %58.5'inde elde edildi (%12.7 düzeyinde bir farklılık, p <0.0199).

48. haftada INTELENCE kolunda anlamlı olarak daha az sayıda hasta (35 hasta, %5.8), plasebo koluna kıyasla (59 hasta, %9.8), bir klinik sonlanım noktasına ulaştı (AIDS'e bağlı hastalık ya da ölüm) (p = 0.0408).

Hastaların bildirdiği sonuçlanımlar :

Bir araya getirilmiş DUET araştırmalarında INTELENCE kolundaki hastalar 48. haftada, hastaların bildirdiği İİYFD (İnsan İmmün Yetmezlik Virüs Enfeksiyonu Fonksiyonel Değerlendirme) anketinde, başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterdiler. Bu iyileşme, INTELENCE kolundaki hastalarda plasebo kolundaki hastalara kıyasla istatistiksel olarak daha büyüktü. Fonksiyonel ve Global İyilik alt-skalası için istatistiksel bir farklılık bulunmadı.

Başlangıç dönemi genotip ya da fenotipi ve virolojik sonuçlanım analizi :

DUET-1 ve DUET-2'de, başlangıç döneminde aşağıdaki mutasyonlardan 3 ya da daha fazlasının bulunması, INTELENCE'a karşı virolojik yanıtta azalmayla ilişkiliydi: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A ve G190S (INTELENCE RAM'ları) (Tablo 2). Bu bireysel mutasyonlar, diğer NNRTI RAM'larıyla birlikteydi. V179F hiçbir zaman, Y181C olmaksızın görülmedi.

Tablo 2: Bir araya getirilmiş DUET çalışmalarında virolojik başarısızlık dışındaki nedenlerle çalışmayı sonlandıranların dışındaki popülasyonda, başlangıç döneminde INTELENCE direnci ilişkili mutasyon sayısına göre, 48.haftada < 50 HIV-1 RNA kopya/ml taşıyan hastaların oranı

	Tekrar Enfuvirtid Kullanan ya da Kullanmayan Hastalar	
INTELENCE RAM'larının sayısı	INTELENCE + TR %; (n/N)	Plasebo + TR %; (n/N)
0	% 74.1 (117/ 158)	% 42.7 (61/ 143)
1	% 61.3 (73/ 119)	% 38.6 (59/ 153)
2	% 64.1 (41/64)	% 26.2 (16/ 61)
≥3	% 38.3 (23/60)	% 28.2 (11/ 39)

n = Gözlemleri olan hastaların sayısı; N = Toplam hasta sayısı

Analiz edilen popülasyon, virolojik başarısızlık dışındaki nedenlerle çalışmayı sonlandıranlar dışındaki tüm hastaları kapsıyordu (virolojik başarısızlık dışındakiler hariç tutuldu).

DUET-1 ve DUET-2'de başlangıç döneminde en fazla bulunan NNRTI mutasyonu olan K103N'nin, INTELENCE'a karşı direnç ile ilişkili olmayan bir mutasyon olduğu belirlendi. Bu mutasyonun varlığı, INTELENCE kolundaki yanıtı etkilemedi.

Başlangıç dönemindeki etravirin fenotipinin (duyarlılıkta referansa göre gözlenen kayma), virolojik sonuçlanım için bir tahmin faktörü olduğu gösterilmiştir. Başlangıç dönemi etravirin fenotipine göre değerlendirilen yanıt oranları aşağıdaki tabloda gösterilmektedir. Başlangıç dönemindeki bu fenotip grupları, DUET-1 ve DUET-2'deki seçilmiş hasta popülasyonlarına dayanmaktadır ve INTELENCE için definitif klinik duyarlılık dönüm noktalarını temsil etme anlamına gelmemektedir. Bu veriler, tedavi görmüş hastalarda etravirine karşı tedavi öncesi duyarlılık temelinde, virolojik başarı olasılığı konusunda klinisyenlere bilgi vermek amacıyla sunulmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: Başlangıç dönemi Etravirin fenotipine göre INTELENCE yanıtı: Bir araya getirilmiş DUET çalışmalarında virolojik başarısızlık dışındaki nedenlerle çalışmayı sonlandıranların dışındaki popülasyon - 'Tekrar ENF kullanan ya da kullanmayan' hastalar

Başlangıç dönemi etravirin fenotipi (kat değişim sınırları)	Hafta 48'de viral yükte başlangıç dönemine göre ortalama (SE) değişim		Hafta 48'de < 50 kopya/ml taşıyan hastaların oranı % (n/N)	
	INTELENCE + TR N= 400	Plasebo + TR N= 391	INTELENCE + TR N= 400 %; n/N	Plasebo + TR N=391 %; n/N
Tüm katlar	2.37 (1.31)	-1.38 (1.49)	% 63 253/ 400	% 37 145/-391
0 – ≤3	2.58 (1.16)	-1.47 (1.46)	% 70 188/ 267	% 43 112/ 262
>3 – ≤13	-2.20 (1.39)	-1.33 (1.57)	% 53 39/74	% 29 22/ 77
>13	1.64 (1.51)	-1.04 (1.46)	% 44 26/ 59	% 21 11/ 52

n = Gözlemleri olan hastaların sayısı; N = Toplam hasta sayısı

Analiz edilen popülasyon, virolojik başarısızlık dışındaki nedenlerle çalışmayı sonlandıranlar dışındaki tüm hastaları kapsıyordu (virolojik başarısızlık dışındakiler hariç tutuldu).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Etravirinin farmakokinetik özellikleri erişkin sağlıklı olgularda ve tedavi görmüş HIV-1 enfeksiyonlu erişkin hastalarda değerlendirilmiştir. HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda sistemik etravirin temas düzeyi, sağlıklı olgularda olduğundan biraz daha düşüktür.

Emilim :

Etravirinin intravenöz formülasyonu yoktur. Bu nedenle, INTELENCE'ın mutlak biyoyararlanımı bilinmemektedir. Yiyeceklerle birlikte oral uygulamadan sonra, maksimum etravirin plazma konsantrasyonu, genel olarak 4 saat içinde elde edilir. Sağlıklı olgularda

etravirin emilimi, oral ranitidin ya da omeprazol gibi gastrik pH'yı artırdığı bilinen ilaçlar ile birlikte uygulanmasından etkilenmez.

Yiyeceklerin ilacın emilimi üzerindeki etkisi :

Sistemik etravirin teması, standart normal kalorili bir öğün (561 kcal) ya da yağlı ve yüksek kalorili bir öğünden (1160 kcal) sonra alındığında benzer niteliktedir. Standart normal kalorili bir öğünden sonra uygulamaya kıyasla, standart normal kalorili öğünden önce (%17), bir kruasan yedikten sonra (%20), ya da aç karına (%51) alındığında, etravirin temas düzeyleri azalmıştır. Bu nedenle, optimal temas düzeyinin sağlanması için, INTELENCE yemekten sonra alınmalıdır.

Dağılım :

Etravirin *in vitro* olarak, esas olarak albümin (%99.6) ve α1-asit glikoprotein (%97.66-%99.02) olmak üzere, plazma proteinlerine yaklaşık %99.9 oranında bağlanır. Etravirinin plazma dışındaki kompartmanlara dağılımı (örn. serebrospinal sıvı, genital kanal sekresyonları) insanlarda değerlendirilmemiştir.

Biyotransformasyon :

İnsan karaciğer mikrozomlarıyla yapılan *in vitro* deneyler, etravirinin esas olarak hepatik sitokrom P450 (CYP)3A sistemi ve, daha düşük bir oranda olmak üzere, CYP2C ailesi yoluyla oksidatif metabolizmaya uğradığını, ve bunu glukuronidasyonun izlediğini göstermektedir.

Eliminasyon :

İşaretli bir ^{14}C-etravirin dozu uygulamasından sonra, uygulanan ^{14}C-etravirin dozunun, sırasıyla %93.7 ve %1.2'si feçes ve idrardan elde edilmiştir. Feçesteki değişmemiş etravirin, uygulanan dozun %81.2 ile %86.4'ünü oluşturmaktaydı. İdrarda değişmemiş etravirin saptanmamıştır. Etravirinin terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 30-40 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

Pediyatrik popülasyon:

Etravirinin pediyatrik hastalardaki farmakokinetik özellikleri araştırma altındadır.

Geriyatrik popülasyon:

HIV enfeksiyonlu hastalardaki popülasyon farmakokinetik analizi, etravirinin farmakokinetik özelliklerinin değerlendirilen yaş aralığında (18 ile 77 yaş) önemli ölçüde değişik olmadığını göstermiştir.

Cinsiyet :

Erkekler ve kadınlar arasında anlamlı farmakokinetik farklılıklar gözlenmemiştir. Çalışmalara kısıtlı sayıda kadın katılmıştır.

Irk :

Etravirinin HIV enfeksiyonlu hastalardaki popülasyon farmakokinetik analizi, ırkın etravirin teması üzerinde görünür bir etkisinin bulunmadığını göstermiştir.

Böbrek yetmezliği :

Etravirinin farmakokinetik özellikleri böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Radyoaktif ^{14}C-etravirin ile yapılan bir kütle denge çalışmasının sonuçları, uygulanan etravirin dozunun <%1.2'sinin idrar ile atıldığını göstermiştir. İdrarda değişmemiş ilaç saptanmamıştır. Dolayısıyla böbrek yetmezliğinin etravirin eliminasyonu üzerindeki etkisinin minimal olması beklenmektedir. Etravirin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlı olduğu için, hemodiyaliz ya da periton diyalizi yoluyla anlamlı evrede uzaklaştırılması olası değildir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği :

Etravirin esas olarak karaciğer tarafından metabolize ve elimine edilir. Hafif (Child-Pugh skoru A) karaciğer yetmezliği olan 8 hastanın 8 uyumlu kontrol, ve orta evrede (Child-Pugh skoru B) karaciğer yetmezliği olan 8 hastanın 8 uyumlu kontrol ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, etravirinin mültipl doz farmakokinetik dispozisyonu, hafif ile orta evrede karaciğer

yetmezlikli hastalarda değişmemiştir. Hafif ya da orta evrede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz uyarlaması gerekli değildir. INTELENCE şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru C) olan hastalarda incelenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Hepatit B ve/veya hepatit C virüs ko-enfeksiyonu :

DUET-1 ve DUET-2 araştırmalarının popülasyon farmakokinetik analizlerinde, hepatit B ve/veya C virüs ko-enfeksiyonu olan HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda INTELENCE klirensinin azaldığı gösterilmiştir. Güvenlilik profili temelinde (bkz. Bölüm 4.8), hepatit B ve/veya C virüsüyle ko-enfekte hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Etravirin ile hayvan toksikoloji çalışmaları fareler, sıçanlar, tavşanlar ve köpeklerde yürütülmüştür. Farelerde belirlenen en önemli hedef organlar karaciğer ve koagülasyon sistemiydi. Hemorajik kardiyomiyopati sadece erkek farelerde gözlendi ve vitamin K yolunun aracılık ettiği şiddetli koagülopatiye sekonder olduğu düşünüldü. Bu durumun insanlar için geçerli olduğu düşünülmemektedir. Sıçanlarda belirlenen en önemli hedef organlar, karaciğer, tiroid ve koagülasyon sistemiydi. Farelerdeki sistemik temas düzeyi insanlardaki temas düzeyine eşdeğer iken, sıçanlarda bu düzey, önerilen dozlardaki klinik temas düzeyinin altındaydı. Köpeklerde, karaciğer ve safra kesesindeki değişiklikler, önerilen dozlarda (200 mg b.i.d.) gözlenen insan temas düzeyinin yaklaşık 8 kat daha yüksek temas düzeylerinde görüldü.

Sıçanlarda yürütülen bir çalışmada, 500 mg/kg/gün'e kadar ve insanlarda klinik olarak önerilen dozdaki temas düzeylerine eşdeğer INTELENCE tedavisiyle, çiftleşme ya da fertilite üzerinde hiç etki görülmemiştir. Etravirin ile, insanlarda önerilen klinik dozda gözlenene eşdeğer temas düzeylerinde, sıçanlarda (1000 mg/kg) ve tavşanlarda (375 mg/kg) teratojenisite bulunmadı. Sıçanlarda yürütülen bir pre- ve postnatal gelişim değerlendirmesinde, anneye 500 mg/kg'a kadar dozlar verildiğinde ve önerilen klinik dozda gözlenene eşdeğer temas düzeylerinde, etravirin laktasyon sırasında ya da sütten kesmeden sonra yavruların gelişimi üzerinde etki göstermemiştir.

Etravirin farelere ve sıçanlara 104 haftaya kadar oral gavaj yoluyla uygulanarak, karsinojenik potansiyel yönüyle incelenmiştir. Farelere günlük 50, 200 ve 400 mg/kg dozlar, sıçanlara 70, 200 ve 600 mg/kg dozlar uygulandı. Etravirin sıçanlarda ve erkek farelerde karsinojenik değildi. Dişi farelerde hepatoselüler adenoma ve karsinomaların insidansında artış gözlendi. Etravirin uygulaması farelerde ve sıçanlarda herhangi başka bir benign ya da malign neoplazmanın insidansında istatistiksel anlamlılık taşıyan artışa yol açmadı. Dişi farelerde gözlenen hepatoselüler bulguların kemirgenlere spesifik olduğu, karaciğerde enzim indüksiyonuyla bağıntılı olduğu, ve insanlar için sınırlı önem taşıdığı kabul edilmektedir. Test edilen en yüksek dozlarda, etravirin sistemik temasları (EAA temelinde), insanlarda önerilen terapötik dozda (200 mg b.i.d.) gözlenene kıyasla 0.6 kat (fareler) ve 0.2 ile 0.7 kat (sıçanlar) arasındadır.

Etravirin, bir metabolik aktivasyon sistemiyle birlikte veya bu sistem olmaksızın *in vitro* Ames ters mutasyon tayin testinde, insan lenfositlerinde *in vitro* kromozomal aberrasyon incelemesinde ve *in vitro* klastojenisite fare lenfoma deneyinde, negatif sonuç vermiştir. Etravirin farelerde *in vivo* mikronükleus testinde kromozomal hasarı indüklememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hipromelloz
Mikrokristalize selüloz
Koloidal silikon dioksit
Kroskarmeloz sodyum
Magnezyum stearat
Laktoz monohidrat

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Orijinal şişesinin içinde saklanmalıdır. Nemden korumak için şişe sıkıca kapatılmalıdır. Nem çekici poşetler şişeden çıkarılmamalıdır.

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kap: Yüksek dansiteli polietilen (HDPE) plastik şişeler.

*Kapak sistemi:*Polipropilen (PP) çocuk korumalı kapak.

İçerik: 120 tablet ve 3 nem çekici poşet.

Ticari sunum şekli: INTELENCE, içinde 120 tabletlik bir şişe bulunan kutular halinde piyasaya verilmektedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ''Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği'' ve ''Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik''lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13

34810 Kavacık – Beykoz / İSTANBUL

Tel: 0216 538 20 00

Faks: 0216 538 24 99

8. RUHSAT NUMARASI

131/78

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

<u>İlk ruhsat tarihi:</u> 14.07.2011

<u>Ruhsat yenileme tarihi:</u>

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ