

1. LEGEMIDLETS NAVN

INTELENCE 25 mg tabletter
INTELENCE 100 mg tabletter
INTELENCE 200 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

INTELENCE 25 mg tabletter

Hver tablett inneholder 25 mg etravirin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 40 mg laktose (som monohydrat).

Hver tablett inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg), og er så godt som natriumfri.

INTELENCE 100 mg tabletter

Hver tablett inneholder 100 mg etravirin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 160 mg laktose (som monohydrat).

Hver tablett inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg), og er så godt som natriumfri.

INTELENCE 200 mg tabletter

Hver tablett inneholder 200 mg etravirin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg), og er så godt som natriumfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

INTELENCE 25 mg tabletter

Tablett

Hvit til off-white oval tablett, med delestrek og "TCM" nedfelt på én side av tablett.

Tabletten kan deles i to like doser.

INTELENCE 100 mg tabletter

Tablett

Hvit til off-white oval tablett med "T125" nedfelt på én side av tablett og "100" på den andre siden.

INTELENCE 200 mg tabletter

Tablett

Hvit til off-white bikonveks, avlang tablett med "T200" nedfelt på én side av tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

INTELENCE, i kombinasjon med en boostret proteasehemmer og andre antiretrovirale legemidler, er indisert for behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1) hos voksne pasienter som tidligere er behandlet med antiretrovirale midler og pедиатriske pasienter fra 2 år som tidligere er behandlet med antiretrovirale midler (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør igangsettes av en lege som har erfaring med behandling av hivinfeksjon.

Dosering

INTELENCE må alltid gis i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler.

Voksne

Anbefalt etravirindose for voksne er 200 mg (én 200 mg tablett eller to 100 mg tabletter) tatt oralt to ganger daglig rett etter et måltid (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon (2 år til under 18 år)

Anbefalt etravirindose for pедиатriske pasienter (2 år til under 18 år som veier minst 10 kg) er basert på kroppsvekt (se tabell nedenfor). INTELENCE tablett(er) skal tas oralt rett etter et måltid (se pkt. 5.2).

Tabell 1: Anbefalt etravirindose for pедиатriske pasienter i alderen 2 år til under 18 år

Kroppsvekt	Dose	Tabletter
≥ 10 til < 20 kg	100 mg to ganger daglig	fire 25 mg tabletter to ganger daglig eller én 100 mg tablett to ganger daglig
≥ 20 til < 25 kg	125 mg to ganger daglig	fem 25 mg tabletter to ganger daglig eller én 100 mg tablett og én 25 mg tablett to ganger daglig
≥ 25 til < 30 kg	150 mg to ganger daglig	seks 25 mg tabletter to ganger daglig eller én 100 mg tablett og to 25 mg tabletter to ganger daglig
≥ 30 kg	200 mg to ganger daglig	åtte 25 mg tabletter to ganger daglig eller to 100 mg tabletter to ganger daglig eller én 200 mg tablett to ganger daglig

Manglende dose

I tilfelle en manglende dose INTELENCE oppdages innen 6 timer etter vanlig doseringstidspunkt, bør pasientene ta den forskrevne dosen rett etter et måltid så fort som mulig og så ta den neste dosen i følge det vanlige doseringsregimet. Hvis dette oppdages senere enn 6 timer etter at dosen vanligvis skal tas bør den manglende dosen ikke tas, og pasienten bør fortsette med det vanlige doseringsregimet.

Dersom en pasient kaster opp innen 4 timer etter inntak av legemidlet, skal det tas en ny dose av INTELENCE rett etter et måltid så fort som mulig. Dersom en pasient kaster opp senere enn 4 timer etter inntak av legemidlet, skal pasienten ikke ta en ny dose før neste dose i følge det vanlige doseringsregimet.

Eldre

Begrenset informasjon er tilgjengelig om bruk av INTELENCE hos pasienter > 65 år (se pkt. 5.2), og det bør derfor utvises forsiktighet i denne populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering foreslås hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse A eller B); INTELENCE bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Etravirins farmakokinetikk har ikke vært undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C). INTELENCE er derfor ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon (under 2 år)

INTELENCE bør ikke brukes til barn under 2 år. Tilgjengelige data for barn mellom 1 og 2 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, og indikerer at fordelene ikke oppveier risikoen i denne aldersgruppen. Det finnes ingen tilgjengelige data for barn under 1 år.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Pasientene bør instrueres om å svelge tablett(e) hel(e) med væske, f.eks. vann. Pasienter som ikke klarer å svelge tablett(e) hel(e) kan løse tablett(e) opp i et glass vann (se pkt. 4.4).

For instruksjoner om oppløsning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av elbasvir/grazoprevir (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

INTELENCE bør optimalt sett kombineres med andre antiretrovirale midler som er aktive mot pasientens virus (se pkt. 5.1).

Nedsatt virologisk respons overfor etravirin ble observert hos pasienter som hadde virusstammer med 3 eller flere av følgende mutasjoner: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V og G190A/S (se pkt. 5.1).

Nye data vil kunne endre konklusjoner angående relevans av spesielle mutasjoner eller mutasjonsmønstre, og det anbefales at man alltid sjekker med oppdaterte tolkningssystemer for å analysere testresultater om resistens.

For bruk av etravirin sammen med raltegravir eller maraviroc foreligger det ikke andre data enn de som er relatert til legemiddelinteraksjoner (se pkt. 4.5).

Alvorlige hud- og hypersensitivitetsreaksjoner

Alvorlige hudbivirkninger er rapportert med etravirin. I kliniske studier har Stevens-Johnson Syndrom og erythema multiforme vært rapportert i sjeldne tilfeller (< 0,1 %). Behandling med INTELENCE bør avsluttes hvis det utvikles en alvorlig hudreaksjon.

Det foreligger en begrenset mengde kliniske data, og en økt risiko for hudreaksjoner hos pasienter som tidligere har hatt NNRTI relaterte hudreaksjoner kan ikke utelukkes. Forsiktighet bør utvises hos slike pasienter, særlig hos de som har hatt alvorlige legemiddelrelaterte hudreaksjoner.

Tilfeller av alvorlig og noen ganger dødelig hypersensitivitetsyndrom, inkludert DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms/legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer)

og TEN (Toksisk Epidermal Nekrolyse), har blitt rapportert ved bruk av etravirin (se pkt. 4.8). DRESS-syndromet er karakterisert ved utslett, feber, eosinofili og systemiske reaksjoner (inkludert, men ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett ledsaget av feber, generelt nedsatt allmenntilstand, utmattelse, muskel- eller leddsmerter, blemmer, munnsår, konjunktivitt, hepatitt og eosinofili). Dette oppstår vanligvis etter 3-6 uker og utfallet er bra i de fleste tilfeller etter avsluttet behandling og oppstart av kortikosteroidbehandling.

Pasienter skal instrueres om å søke medisinske råd hvis alvorlig utslett eller hypersensitivitetsreaksjoner oppstår. Pasienter under behandling som diagnostiseres med en hypersensitivitetsreaksjon skal avbytte behandlingen med INTELENCE umiddelbart.

Forsinket avbrudd av behandlingen med INTELENCE etter utbrudd av alvorlig utslett, kan resultere i en livstruende reaksjon.

Pasienter som har stoppet behandlingen på grunn av hypersensitivitetsreaksjoner skal ikke gjenoppta behandling med INTELENCE.

Utslett

Utslett er rapportert med etravirin. Oftest var utslettene milde til moderate, forekom i andre behandlingsuke, og sjelden etter uke 4. Utslett var oftest selvbegrensende og generelt borte innen 1 til 2 uker ved kontinuerlig behandling. Ved forskrivning av INTELENCE til kvinner, bør forskriveren være klar over at insidensen av utslett var høyere hos kvinner (se pkt. 4.8).

Pediatrik populasjon

Til barn som ikke klarer å svelge tablett(e) hel(e), kan tablett(e) løses opp i væske. Dette skal kun vurderes dersom det antas at barnet vil ta hele dosen av tablett(e) i væske (se pkt. 4.2 og 6.6). Viktigheten av å innta hele dosen må understrekes overfor barnet og foresatte for å unngå for lav eksponering og manglende virologisk respons. Dersom det foreligger tvil om at et barn vil kunne ta hele dosen av tablett(e) oppløst i væske, skal behandling med et annet antiretroviralt legemiddel vurderes.

Eldre

Det er begrenset erfaring hos eldre pasienter: i fase III studiene fikk 6 pasienter i alderen 65 år eller eldre og 53 pasienter mellom 56 og 64 år etravirin. Type og frekvens av bivirkninger hos pasienter > 55 år lignet på de hos yngre pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Graviditet

Grunnet økt eksponering for etravirin under graviditet, bør det utvises forsiktighet hos gravide pasienter som har samtidig behov for andre legemidler eller med komorbiditet som kan øke eksponering for etravirin ytterligere.

Pasienter med annen samtidig sykdom

Nedsatt leverfunksjon

Etravirin metaboliseres og elimineres først og fremst via leveren, og er sterkt bundet til plasmaproteiner. Effekter på grunn av ubundet eksponering kan forventes (er ikke undersøkt), og forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Etravirin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C) og det anbefales ikke brukt hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Samtidig infeksjon med HBV (hepatitt B virus) eller HCV (hepatitt C virus)

Begrenset informasjon er tilgjengelig om pasienter som er infisert med hepatitt B eller C virus i tillegg til hiv, så forsiktighet bør utvises hos disse. Det kan ikke utelukkes at de kan ha høyere nivåer av leverenzymmer.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt på det tidspunkt de skal begynne med CART, kan inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og føre til alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner er stort sett observert de første ukene eller månedene etter igangsetting av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jiroveci*. Ethvert symptom på betennelse bør undersøkes og behandling igangsettes om nødvendig.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.8).

Osteonekrose

Selv om etiologien anses å være multifaktoriell (inkludert bruk av kortikosteroider, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er tilfeller av osteonekrose rapportert særlig hos pasienter med langt kommet hiv-sykdom og/eller langvarig eksponering for CART. Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp hvis de opplever vonde eller stive ledd eller har vanskeligheter med å bevege seg.

Legemiddelinteraksjoner

Det er ikke anbefalt å kombinere etravirin med tipranavir/ritonavir, på grunn av markert farmakokinetisk interaksjon (76 % reduksjon av etravirin AUC) som kan føre til markant redusert virologisk respons til etravirin.

Kombinasjon av etravirin med daklatasvir, atazanavir/kobicistat eller darunavir/kobicistat er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

For ytterligere informasjon om interaksjoner med andre legemidler se pkt. 4.5.

Laktoseintoleranse og laktasemangel

INTELENCE 25 mg tabletter

Hver tablett inneholder 40 mg laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer forbundet med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp-laktasemangel) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

INTELENCE 100 mg tabletter

Hver tablett inneholder 160 mg laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer forbundet med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp-laktasemangel) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som påvirker etravirineksponering

Etravirin metaboliseres av CYP3A4, CYP2C9 og CYP2C19 etterfulgt av glukuronidering av metabolittene ved uridindifosfatglukuronosyltransferase (UDPGT). Legemidler som inducerer CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2C19 kan øke clearance av etravirin, og resultere i lavere plasmakonsentrasjoner av etravirin.

Etravirin gitt sammen med andre legemidler som er inhibitorer av CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2C19 kan redusere clearance av etravirin og kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av etravirin.

Legemidler som påvirkes av bruken av etravirin

Etravirin er en svak CYP3A4-induser. Bruk av etravirin sammen med legemidler som primært metaboliseres av CYP3A4 kan resultere i reduserte plasmakonsentrasjoner av slike legemidler, noe som kan forårsake reduserte eller forkortede terapeutiske effekter.

Etravirin er en svak inhibitor av CYP2C9 og CYP2C19. Etravirin er også en svak inhibitor av p-glykoprotein. Samtidig bruk av legemidler som primært metaboliseres av CYP2C9 eller CYP2C19, eller transporteres av p-glykoprotein, kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av slike legemidler, som igjen kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt eller endre deres bivirkingsprofil.

Tabell 2 viser en liste med kjente og teoretiske interaksjoner med utvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler. Tabellen er ikke altomfattende.

Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom etravirin og andre legemidler tatt samtidig er presentert i tabell 2 (økning er angitt med “↑”, reduksjon med “↓”, ingen endring som “↔”, ikke gjort som “ND” (Not done), konfidensintervall som “KI”).

Tabell 2: Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemiddel etter terapiområde	Effekter på legemiddelevelnivå Minste kvadraters metode gjennomsnittsratio (90 % KI; 1,00 = Ingen effekt)	Anbefalinger angående samtidig bruk
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale legemidler		
<i>NRTI</i>		
Didanosin 400 mg en gang daglig	<u>didanosin</u> AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C _{min} ND C _{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C _{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) C _{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Ingen signifikant effekt er observert på farmakokinetikk (FK) parametre for didanosin og etravirin. INTELENCE og didanosin kan brukes uten dosejusteringer.
Tenofovirdisoproksil 245 mg en gang daglig ^b	<u>tenofovir</u> AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C _{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) C _{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C _{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) C _{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Ingen signifikant effekt er observert på FK parametre for tenofovir og etravirin. INTELENCE og tenofovir kan brukes uten dosejustering.

Andre NRTI	Ikke undersøkt, men ingen interaksjon er forventet basert på den primære renale eliminasjonsruten for andre NRTI (f.eks. abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin).	INTELENCE kan brukes sammen med disse NRTI uten dosejustering.
<i>NNRTI</i>		
Efavirenz Nevirapin Rilpivirin	Det å kombinere to NNRTI har ikke vist seg å være gunstig. Samtidig bruk av etravirin og efavirenz eller nevirapin kan føre til betydelig nedgang i plasmakonsentrasjonen av etravirin og tap av terapeutisk effekt av etravirin. Samtidig bruk av etravirin og rilpivirin kan føre til reduksjon i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin og tap av terapeutisk effekt av rilpivirin.	Det er ikke anbefalt å gi INTELENCE sammen med andre NNRTI.
<i>Hiv proteasehemmere (PI) – Ikke-boostret (dvs. uten samtidig bruk av lavdose ritonavir)</i>		
Indinavir	Samtidig bruk av etravirin og indinavir kan føre til betydelig reduksjon av plasmakonsentrasjonen av indinavir og tap av terapeutisk effekt av indinavir.	Det er ikke anbefalt å gi INTELENCE sammen med indinavir.
<i>Hiv PI – Boostret med lavdose ritonavir</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gang daglig	<u>atazanavir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C _{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) C _{max} ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C _{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) C _{max} ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE og atazanavir/ritonavir kan brukes uten dosejustering.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig	<u>darunavir</u> AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C _{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) C _{max} ↔ 1,11 (1,01-1,22) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C _{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) C _{max} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE og darunavir/ritonavir kan brukes uten dosejustering (se også pkt. 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg to ganger daglig	<u>amprenavir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C _{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) C _{max} ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>etravirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Det kan være nødvendig med dosereduksjon av amprenavir/ritonavir og fosamprenavir/ritonavir ved samtidig bruk av INTELENCE. Bruk av oral løsning kan vurderes ved dosereduksjon.
Lopinavir/ritonavir (tablett) 400/100 mg to ganger daglig	<u>lopinavir</u> AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C _{min} ↓ 0,80 (0,73-0,88) C _{max} ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C _{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) C _{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE og lopinavir/ritonavir kan brukes uten dosejusteringer.
Saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg to ganger daglig	<u>saquinavir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C _{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) C _{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C _{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE og saquinavir/ritonavir kan brukes uten dosejusteringer.

<p>Tipranavir/ritonavir 500/200 mg to ganger daglig</p>	<p><u>tipranavir</u> AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C_{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) C_{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C_{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C_{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)</p>	<p>Det er ikke anbefalt å gi tipranavir/ritonavir sammen med INTELENCE (se pkt. 4.4).</p>
<p><i>Hiv PI – Boostret med kobicistat</i></p>		
<p>Atazanavir/kobicistat Darunavir/kobicistat</p>	<p>Ikke undersøkt. Samtidig bruk av etravirin og atazanavir/kobicistat eller darunavir/kobicistat kan redusere plasmakonsentrasjonen av PI og/eller kobicistat, som kan medføre tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling.</p>	<p>Samtidig bruk av INTELENCE og atazanavir/kobicistat eller darunavir/kobicistat er ikke anbefalt.</p>
<p><i>CCR5 antagonist</i></p>		
<p>Maraviroc 300 mg to ganger daglig</p> <p>Maraviroc/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg to ganger daglig</p>	<p><u>maraviroc</u> AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C_{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) C_{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C_{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) C_{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>maraviroc</u> AUC ↑ 3,10* (2,57-3,74) C_{min} ↑ 5,27* (4,51-6,15) C_{max} ↑ 1,77* (1,20-2,60) * sammenlignet med maraviroc 150 mg to ganger daglig</p>	<p>Den anbefalte dosen for maraviroc kombinert med INTELENCE og en PI er 150 mg to ganger daglig, unntatt for fosamprenavir/ritonavir som ikke er anbefalt sammen med maraviroc. Ingen dosejustering er nødvendig for INTELENCE. Se også pkt. 4.4.</p>
<p><i>Fusjonshemmere</i></p>		
<p>Enfuvirtid 90 mg to ganger daglig</p>	<p><u>etravirin</u>* AUC ↔^a C_{0h} ↔^a Enfuvirtidkonsentrasjoner er ikke undersøkt og ingen effekt forventes. * basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser</p>	<p>Ingen interaksjon forventes for verken INTELENCE eller enfuvirtid når de tas samtidig.</p>

<i>Integrashemmere</i>		
Dolutegravir 50 mg en gang daglig	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C _{min} ↓ 0,12 (0,09-0,16) C _{max} ↓ 0,48 (0,43-0,54) <u>etravirine</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Etravirin reduserte dolutegravirs plasmakonsentrasjon signifikant. Etravirins effekt på dolutegravirs plasmakonsentrasjon ble redusert ved samtidig bruk av darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir, og forventes å bli redusert av atazanavir/ritonavir.
Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg en gang daglig + 600/100 mg to ganger daglig	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C _{min} ↓ 0,63 (0,52-0,77) C _{max} ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>etravirine</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	INTELENCE bør kun brukes sammen med dolutegravir dersom det gis samtidig med atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir. Denne kombinasjonen kan brukes uten dosejustering.
Dolutegravir + Lopinavir/ritonavir 50 mg en gang daglig + 400/100 mg to ganger daglig	<u>dolutegravir</u> AUC ↔ 1,11 (1,02-1,20) C _{min} ↑ 1,28 (1,13-1,45) C _{max} ↔ 1,07 (1,02-1,13) <u>etravirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	
Raltegravir 400 mg to ganger daglig	<u>raltegravir</u> AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C _{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) C _{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C _{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) C _{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE og raltegravir kan brukes sammen uten dosejusteringer.
ANTIARYTMIKA		
Digoksin 0,5 mg enkeltdose	<u>digoksin</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE og digoksin kan brukes sammen uten dosejusteringer. Det er anbefalt å følge digoksinnivåer nøye når digoksin kombineres med INTELENCE.
Amiodaron Bepidil Disopyramid Flekainid Lidokain (systemisk) Meksiletin Propafenon Kinidin	Ikke undersøkt. INTELENCE forventes å redusere plasmakonsentrasjoner av disse antiarytmika.	Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av INTELENCE og antiarytmika og hvis terapeutiske konsentrasjoner er tilgjengelige bør de monitoreres.
ANTIBIOTIKA		
Azitromycin	Ikke undersøkt. Basert på galleeliminasjon av azitromycin, forventes ingen legemiddelinteraksjoner mellom azitromycin og INTELENCE.	INTELENCE og azitromycin kan brukes uten dosejusteringer.

<p>Klaritromycin 500 mg to ganger daglig</p>	<p><u>klaritromycin</u> AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) C_{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) C_{max} ↓ 0,66 (0,57-0,77) <u>14-OH-klaritromycin</u> AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C_{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) C_{max} ↑ 1,33 (1,13-1,56) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C_{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C_{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)</p>	<p>Etravirin reduserte eksponeringen av klaritromycin; men konsentrasjoner av den aktive metabolitten, 14-OH-klaritromycin var økt. Fordi 14-OH-klaritromycin har redusert aktivitet mot <i>Mycobacterium avium</i> kompleks (MAC), kan samlet aktivitet mot dette patogenet muligens være endret; derfor bør alternativer til klaritromycin vurderes for behandling av MAC.</p>
ANTIKOAGULANTIA		
<p>Warfarin</p>	<p>Ikke undersøkt. Etravirin forventes å øke plasmakonsentrasjoner av warfarin.</p>	<p>Det er anbefalt at den internasjonale normaliserte ratio (INR) monitoreres når warfarin kombineres med INTELENCE.</p>
ANTIEPILEPTIKA		
<p>Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin</p>	<p>Ikke undersøkt. Karbamazepin, fenobarbital og fenytoin forventes å redusere plasmakonsentrasjoner av etravirin.</p>	<p>Kombinasjonen anbefales ikke.</p>
ANTIFUNGALE MIDLER		
<p>Flukonazol 200 mg en gang om morgenen</p>	<p><u>flukonazol</u> AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C_{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) C_{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C_{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) C_{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91)</p>	<p>INTELENCE og flukonazol kan brukes uten dosejustering.</p>
<p>Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol</p>	<p>Ikke undersøkt. <u>Posakonazol</u>, en potent CYP3A4-hemmer, kan øke plasmakonsentrasjonene av etravirin. <u>Itrakonazol</u> og <u>ketokonazol</u> er potente hemmere så vel som substrater for CYP3A4. Samtidig systemisk bruk av itraconazol eller ketokonazol og etravirin kan øke plasmakonsentrasjonene av etravirin. Samtidig kan plasmakonsentrasjonene av itraconazol eller ketokonazol reduseres av etravirin.</p>	<p>INTELENCE og disse antifungale midlene kan brukes sammen uten dosejustering.</p>
<p>Vorikonazol 200 mg to ganger daglig</p>	<p><u>vorikonazol</u> AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C_{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) C_{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C_{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) C_{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)</p>	<p>INTELENCE og vorikonazol kan brukes uten dosejustering.</p>

ANTIMALARIAMIDLER		
Artemeter/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 doser etter 0, 8, 24, 36, 48 og 60 timer	<u>artemeter</u> AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C _{min} ↓ 0,82 (0,67-1,01) C _{max} ↓ 0,72 (0,55-0,94) <u>dihydroartemisinin</u> AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C _{min} ↓ 0,83 (0,71-0,97) C _{max} ↓ 0,84 (0,71-0,99) <u>lumefantrin</u> AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C _{min} ↔ 0,97 (0,83-1,15) C _{max} ↔ 1,07 (0,94-1,23) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C _{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C _{max} ↔ 1,11 (1,06-1,17)	Antimalariarensjonen bør følges nøye ved samtidig administrering av INTELENCE og artemeter/lumefantrin, siden en vesentlig reduksjon i eksponering overfor artemeter og/eller dets aktive metabolitt, dihydroartemisinin, kan føre til en redusert antimalariaeffekt. Ingen dosejustering behøves for INTELENCE.
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER		
Rifampicin Rifapentin	Ikke undersøkt. Rifampicin og rifapentin er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av etravirin. INTELENCE bør brukes i kombinasjon med en boostret PI. Rifampicin er kontraindisert i kombinasjon med boostrede PI.	Kombinasjonen anbefales ikke.
Rifabutin 300 mg en gang daglig	I kombinasjon med en boostret PI: Ingen interaksjonsstudie har vært gjennomført. Basert på historiske data kan det forventes en avtagende eksponering av etravirin, mens derimot en økning i rifabutineksponeringen og spesielt av 25-O-desacetyl-rifabutin kan forventes. Ikke i kombinasjon med en boostret PI (utenfor den anbefalte indikasjonen til etravirin): <u>rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C _{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) C _{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03) <u>25-O-desacetyl-rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C _{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) C _{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C _{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)	Kombinasjonen av INTELENCE med en boostret PI og rifabutin bør brukes med forsiktighet p.g.a. risikoen for redusert eksponering overfor etravirin og risikoen for en økning av rifabutin og 25-O-desacetyl-rifabutin eksponeringen. Tett monitorering av virologisk respons og rifabutinrelaterte bivirkninger er anbefalt. Vennligst se produktinformasjonen for den samtidig boostrede PI for hvilken dosejustering av rifabutin som skal brukes.
BENZODIAZEPINER		
Diazepam	Ikke undersøkt. Etravirin forventes å øke plasma- konsentrasjonen av diazepam.	Alternativer til diazepam bør vurderes.
KORTIKOSTEROIDER		
Deksametason (systemisk)	Ikke undersøkt. Deksametason forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av etravirin	Systemisk deksametason bør brukes med forsiktighet eller alternativer bør vurderes, særlig ved langvarig bruk.

ØSTROGENBASERTE PREVENSMIDLER		
Etinylestradiol 0,035 mg en gang daglig Noretindron 1 mg en gang daglig	<u>etinylestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C _{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) C _{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) <u>noretindron</u> AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C _{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) C _{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) <u>etravirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Kombinasjonen av østrogen- og/eller progesteronbaserte prevensjonsmidler og INTELENCE kan brukes uten dosejustering.
HEPATITT C-VIRUS (HCV) DIREKTEVIRKENDE ANTIVIRALE MIDLER		
Ribavirin	Ikke undersøkt, men den renale eliminasjonen av ribavirin gir ikke grunn til å forvente interaksjon.	Kombinasjonen av INTELENCE og ribavirin kan brukes uten dosejustering.
Daklatasvir	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av etravirin og daklatasvir kan redusere konsentrasjonen av daklatasvir.	Samtidig bruk av INTELENCE og daklatasvir er ikke anbefalt.
Elbasvir/grazoprevir	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av etravirin og elbasvir/grazoprevir kan redusere konsentrasjonen av elbasvir og grazoprevir og medføre redusert terapeutisk effekt av elbasvir/grazoprevir.	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
NATURLEGEMIDLER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ikke undersøkt. Johannesurt forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av etravirin.	Kombinasjonen anbefales ikke.
HMG COA-REDUKTASEHEMMERE		
Atorvastatin 40 mg en gang daglig	<u>atorvastatin</u> AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-OH-atorvastatin</u> AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	INTELENCE kan gis sammen med atorvastatin uten dosejusteringer, men dosen av atorvastatin må kanskje endres basert på klinisk respons.
Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Ikke undersøkt. Ingen interaksjon mellom <u>pravastatin</u> og etravirin forventes. <u>Lovastatin</u> , <u>rosuvastatin</u> og <u>simvastatin</u> er CYP3A4-substrater som gitt samtidig med etravirin kan resultere i lavere plasmakonsentrasjoner av HMG CoA-reduktasehemmer. <u>Fluvastatin</u> og <u>rosuvastatin</u> metaboliseres av CYP2C9 og gitt samtidig med etravirin kan det føre til høyere plasmakonsentrasjoner av HMG CoA-reduktasehemmeren.	Dosejustering for disse HMG CoA-reduktasehemmerne kan være nødvendig.
H₂-RESEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg to ganger daglig	<u>etravirin</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE kan gis samtidig med H ₂ -reseptorantagonister uten dosejusteringer.

IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus	Ikke undersøkt. Etravirin forventes å redusere plasmakonsentrasjonene av ciklosporin, sirolimus og takrolimus.	Samtidig bruk av systemiske immunsuppressiva bør gjøres med forsiktighet fordi plasmakonsentrasjoner av ciklosporin, sirolimus og takrolimus kan påvirkes når de gis samtidig med INTELENCE.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon individuell dosering fra 60 mg til 130 mg en gang daglig	<u>R(-) metadon</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) <u>S(+)</u> metadon AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C _{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) C _{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>etravirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Ingen endringer i metadon-dosering var nødvendig basert på klinisk status i løpet av eller etter perioden med samtidig bruk av INTELENCE.
FOSFODIESTERASE, TYPE 5 (PDE-5)-HEMMERE		
Sildenafil 50 mg enkelt dose Tadalafil Vardenafil	<u>sildenafil</u> AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-desmetyl-sildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Samtidig bruk av PDE-5-hemmere og INTELENCE kan kreve dosejustering av PDE-5 hemmeren for å få ønsket klinisk effekt.
BLODPLATEAGGREGASJONSHEMMERE		
Klopidogrel	<i>In vitro</i> data viser at etravirin har hemmende effekt på CYP2C19. Det er derfor mulig at etravirin kan hemme metabolismen av klopidogrel til dennes aktive metabolitt ved slik hemming av CYP2C19 <i>in vivo</i> . Klinisk relevans for denne interaksjonen har ikke blitt vist.	Som forsiktighetsregel anbefales ikke samtidig bruk av etravirin og klopidogrel.
PROTONPUMPEHEMMERE		
Omeprazol 40 mg en gang daglig	<u>etravirin</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE kan tas sammen med protonpumpehemmere uten dosejusteringer.
SELEKTIVE SEROTONIN REOPPTAKSHEMMERE (SSRI)		
Paroksetin 20 mg en gang daglig	<u>paroksetin</u> AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C _{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) C _{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) C _{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE kan tas sammen med paroksetin uten dosejusteringer.

^a Sammenligning basert på historisk kontroll

^b Studie ble gjennomført med tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg en gang daglig

Merknad: I legemiddelinteraksjonsstudier ble det brukt ulike formuleringer og/eller doser av etravirin som førte til lignende eksponering og derfor er interaksjoner som er relevante for én formulering også relevant for den andre.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Som en generell regel, når det bestemmes å bruke antiretrovirale midler til å behandle hivinfeksjon hos gravide kvinner, og dermed redusere risikoen for vertikal overføring av hiv til den nyfødte, bør data fra dyreforsøk samt klinisk erfaring hos gravide kvinner tas med i betraktningen ved vurdering av sikkerheten for fosteret.

Overføring via placenta er observert i drektige rotter, men det er ikke kjent om placentaoverføring av etravirin også kan forekomme hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Basert på data fra dyrestudier er det lite trolig at det er noen risiko for misdannelser hos mennesker. De kliniske dataene gir ikke grunnlag for bekymringer vedrørende sikkerheten, men de er svært begrensede.

Amming

Etravirin skilles ut i morsmelk hos mennesker.

Kvinner bør instrueres til å ikke amme dersom de får INTELENCE, på grunn av potensielle bivirkninger hos diende barn. Det anbefales at kvinner som lever med hiv ikke ammer, for å unngå overføring av hiv.

Fertilitet

Ingen fertilitetsdata fra mennesker er tilgjengelige for etravirin. Det var ingen effekt på parring eller fertilitet hos rotter som ble behandlet med etravirin (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

INTELENCE har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av INTELENCE på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Bivirkninger som søvnighet og svimmelhet er rapportert hos pasienter behandlet med etravirin, og bør tas i betraktning ved vurdering av en pasients evne til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte (insidens $\geq 10\%$) bivirkningene av alle intensiteter rapportert for etravirin var utslett, diaré, kvalme og hodepine. I fase III-studiene var frekvensen for frafall på grunn av bivirkninger 7,2 % hos pasientene som fikk etravirin. Den vanligste bivirkningen som førte til frafall var utslett.

Bivirkningstabell

Rapporter om bivirkninger hos pasienter behandlet med etravirin er oppsummert i tabell 3.

Bivirkningene er presentert etter organklassesystem og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er beskrevet som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 3: Bivirkninger observert med etravirin i kliniske studer og etter markedsføring

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	vanlige	trombocytopeni, anemi, redusert antall nøytrofiler
	mindre vanlige	redusert antall hvite blodlegemer

Forstyrrelser i immunsystemet	vanlige	overfølsomhet overfor legemidler
	mindre vanlige	immunt rekonstitueringssyndrom
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	vanlige	diabetes mellitus, hyperglykemi, hyperkolesterolemi, økt kolesterol med lav tetthet (LDL), hypertriglyseridemi, hyperlipidemi, dyslipidemi, anoreksi
Psykiatriske lidelser	vanlige	angst, søvnløshet, søvnforstyrrelser
	mindre vanlige	forvirringstilstand, desorientering, mareritt, nervøsitet, unormale drømmer
Nevrologiske sykdommer	svært vanlige	hodepine
	vanlige	perifer nevropati, parestesi, hypoestesi, amnesi, somnolens
	mindre vanlige	epileptisk anfall, synkope, skjelvinger (tremor), forlenget søvn (hypersomnia), oppmerksomhetsforstyrrelser
Øyesykdommer	vanlige	tåkesyn
Sykdommer i øre og labyrint	mindre vanlige	svimmelhet (vertigo)
Hjertesykdommer	vanlige	myokardinfarkt
	mindre vanlige	atrieflimmer, hjertekrampe (angina pectoris)
Karsykdommer	vanlige	hypertensjon
	sjeldne	hemoragisk slag ^a
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	vanlige	anstrengelsesrelatert dyspné
	mindre vanlige	bronkospasmer
Gastrointestinale sykdommer	svært vanlige	diaré, kvalme
	vanlige	gastroøsofagal reflukssykdom, oppkast, abdominalsmerter, abdominal distensjon, flatulens, gastritt, forstoppelse, munntørrehet, stomatitt, økt lipase, økt amylase i blodet
	mindre vanlige	pankreatitt, blodig oppkast, oppkastfornemmelser
Sykdommer i lever og galleveier	vanlige	økt alanin aminotransferase (ALAT), økt aspartataminotransferase (ASAT)
	mindre vanlige	hepatitt, hepatisk steatose, cytolytisk hepatitt, hepatomegali
Hud- og underhudssykdommer	svært vanlige	utslett
	vanlige	nattesvette, tørr hud, prurigo
	mindre vanlige	angionevrotisk ødem ^a , opphovnet ansikt, økt svetting (hyperhidrose)
	sjeldne	Stevens-Johnsons syndrom ^a , erythema multiforme ^a
	svært sjeldne	toksisk epidermal nekrolyse ^a , DRESS ^b
Sykdommer i nyre og urinveier	vanlige	nyresvikt, økt kreatinin i blodet
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	mindre vanlige	gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	vanlige	utmattelse (fatigue)
	mindre vanlige	sløvhet

^a Disse bivirkningene ble observert i andre kliniske studier enn DUET-1 og DUET-2.

^b Disse bivirkningene har blitt identifisert ved bruk av etravirin etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Utslett

Utslett var oftest milde til moderate, generelt makulært til makulopapulært eller erytematøst, forekom oftest i den andre behandlingsuken, og forekom sjelden etter uke 4. Utslettet var oftest selvbegrensende, og var som regel over innen 1 til 2 uker ved kontinuerlig behandling (se pkt. 4.4). Frekvensen av utslett var høyere hos kvinner enn hos menn i etraviringsgruppen i DUET-studiene (utslett \geq grad 2 ble rapportert hos 9/60 [15,0 %] kvinner og 51/539 [9,5 %] menn, og seponering som følge av utslett ble rapportert hos 3/60 [5,0 %] kvinner og 10/539 [1,9 %] menn) (se pkt. 4.4). Det var ingen kjønnsforskjeller med hensyn til alvorlighetsgrad eller avbrutt behandling på grunn av utslett. Det foreligger imidlertid begrenset mengde kliniske data, og en økt risiko for hudreaksjoner hos pasienter med tidligere NNRTI-assosierte hudreaksjoner kan ikke utelukkes (se pkt. 4.4).

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunt rekonstitueringsyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved igangsetting av kombinert antiretroviral behandling (CART) kan det oppstå en betennelsesreaksjon mot asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med kjente risikofaktorer, langtkommet hiv-sykdom eller langvarig kombinert antiretroviral terapi. Frekvensen av dette er ukjent (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon (1 år til under 18 år)

Vurdering av sikkerheten hos barn og ungdom er basert på to enarmede studier. PIANO (TMC125-C213) er en fase II-studie hvor 101 hiv-1-infiserte pediatriske pasienter i alderen 6 år til under 18 år som tidligere var behandlet med antiretrovirale midler, fikk INTELENCE i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. TMC125-C234/IMPAACT P1090 er en fase I/II-studie hvor 26 hiv-1-infiserte pediatriske pasienter i alderen 1 år til under 6 år som tidligere var behandlet med antiretrovirale midler, fikk INTELENCE i kombinasjon med andre antiretrovirale midler (se pkt. 5.1).

I PIANO og TMC125-C234/IMPAACT P1090 var frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos pediatriske pasienter sammenlignbar med det som ses hos voksne. I PIANO ble utslett rapportert hyppigere hos kvinnelige forsøkspersoner enn hos mannlige forsøkspersoner (utslett \geq grad 2 ble rapportert hos 13/64 [20,3 %] kvinner og 2/37 [5,4 %] menn, og seponering som følge av utslett ble rapportert hos 4/64 [6,3 %] kvinner og 0/37 [0 %] menn) (se pkt. 4.4). Utslettet var oftest mildt til moderat, makulært/papulært og forekom i den andre behandlingsuken. Utslettet var oftest selvbegrensende, og gikk som regel over innen 1 uke ved kontinuerlig behandling.

I en retrospektiv kohortstudie etter markedsføring som skulle fastslå etravirins langtidssikkerhetsprofil hos hiv-1-infiserte barn og ungdom som fikk etravirin sammen med andre antiretrovirale midler mot hiv-1 (N = 182), ble Stevens-Johnsons syndrom rapportert med en høyere insidens (1 %) enn det som er rapportert i kliniske studier med voksne (< 0,1 %).

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med samtidig hepatitt B og/eller hepatitt C virusinfeksjon

I den sammenslåtte analysen av DUET-1 og DUET-2, var det en tendens til at insidensen av leverrelaterte hendelser var høyere hos pasienter med flere infeksjoner behandlet med etravirin sammenlignet med pasienter med flere infeksjoner i placebogruppen. INTELENCE bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se også pkt. 4.4 og 5.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen data vedrørende symptomatisk overdosering med etravirin, men det er mulig at de hyppigste bivirkningene av etravirin, dvs. utslett, diaré, kvalme og hodepine, vil være de vanligst registrerte symptomene. Det finnes ingen spesifikk antidot ved overdosering med etravirin. Behandling av overdose med INTELENCE består av generelle støttetiltak som monitorering av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Pga. etravirins sterke proteinbinding er det usannsynlig at dialyse kan fjerne den aktive substansen betydelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere, ATC kode: J05AG04.

Virkningsmekanisme

Etravirin er en NNRTI av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1). Etravirin binder seg direkte til reverstranskriptase (RT) og blokkerer de RNA-avhengige og DNA-avhengige DNA-polymeraseaktivitetene ved å bryte en forbindelse på enzymets katalytiske punkt.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Etravirin viser aktivitet mot villtype hiv-1 i T-cellelinjer og primære celler med median EC₅₀ verdier fra 0,9 til 5,5 nM. Etravirin viser aktivitet mot hiv-1 gruppe M (subtyper A, B, C, D, E, F og G) med EC₅₀ verdier fra 0,3 til 1,7 nM og mot hiv-1 gruppe O primærisolater med EC₅₀ verdier fra 11,5 til 21,7 nM. I mangel på kliniske data anbefales ikke behandling av hiv-2-infeksjon med etravirin, selv om etravirin viser *in vitro* aktivitet mot villtype hiv-2 med median EC₅₀ verdier fra 5,7 til 7,2 µM. Etravirin opprettholder aktivitet mot hiv-1-virusstammer resistente mot nukleosid reverstranskriptase- og/eller proteasehemmere. I tillegg viser etravirin en foldendring (FC) i EC₅₀ ≤ 3 mot 60 % av 6171 NNRTI-resistente kliniske isolater.

Resistens

Effekten av etravirin i relasjon til NNRTI-resistens ved baseline er hovedsakelig analysert med etravirin i kombinasjon med darunavir/ritonavir (DUET-1 og DUET-2). Boostrede proteasehemmere, som darunavir/ritonavir, viser en høyere barriere for resistens sammenlignet med andre klasser av antiretrovirale legemidler. Brytningspunktene for redusert effekt av etravirin (> 2 etravirinassosierte mutasjoner ved baseline, se punktet for kliniske resultater) sees når etravirin er gitt i kombinasjon med en boostret proteasehemmer. Dette brytningspunktet kan være lavere ved antiretroviral kombinasjonsterapi som ikke inkluderer en boostret proteasehemmer.

De mutasjonene som utviklet seg oftest hos pasienter med virologisk svikt overfor regimet som inneholdt etravirin i fase III studiene DUET-1 og DUET-2 var V108I, V179F, V179I, Y181C og Y181I. Disse oppsto vanligvis på bakgrunn av mange andre NNRTI-resistensassosierte mutasjoner (RAM). I alle de andre studiene utført med etravirin hos hiv-1-infiserte pasienter oppsto de følgende mutasjonene vanligvis: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C og H221Y.

Kryssresistens

Etter virologisk svikt av et regime som inneholder etravirin er det ikke anbefalt å behandle pasientene med efavirenz og/eller nevirapin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne pasienter som har fått behandling tidligere

Pivotal studier

Effektdokumentasjon for etravirin er basert på 48-ukers data fra to fase III studier, DUET-1 og DUET-2. Disse studiene hadde identisk design og effekten av etravirin var tilsvarende i de to studiene. Resultatene under er sammenslåtte data fra de to studiene.

Studiekarakteristika

- Design: randomisert (1:1), dobbeltblind, placebokontrollert
- Behandling: Etravirin vs placebo, i tillegg til et bakgrunnsregime (BR) som inneholdt darunavir/ritonavir (DRV/rtv), utprøvervalgte N(t)RTI og valgfri bruk av enfuvirtid (ENF).
- Hovedinkludjonskriterier:
 - hiv-1 plasma virusnivå > 5000 hiv-1 RNA kopier/ml ved screening
 - 1 eller flere NNRTI resistensassosierte mutasjoner (RAM) ved screening eller fra tidligere genotypiske analyser (dvs. "arkivert" (archived) resistens)
 - 3 eller flere primære PI- mutasjoner ved screening
 - På et stabilt antiretroviralt regime i minst 8 uker
- Stratifisering: Randomisering var stratifisert ved tiltenkt bruk av ENF i BR, tidligere bruk av darunavir og virusnivå ved screening.
- Virologisk respons var definert som oppnådd bekreftet ikke detekterbart virusnivå (< 50 hiv-1 RNA kopier/ml)

Sammendrag av effektresultater

Tabell 4: DUET-1 og DUET-2 48-ukers sammenslåtte data

	Etravirin + BR N = 599	Placebo + BR N = 604	Behandlingsforskjell (95 % KI)
<i>Baselinekarakteristika</i>			
Median plasma hiv-1 RNA	4,8 log ₁₀ kopier/ml	4,8 log ₁₀ kopier/ml	
Median CD4 celletall	99 x 10 ⁶ celler/l	109 x 10 ⁶ celler/l	
<i>Resultater</i>			
Bekreftet ikke-detekterbart virusnivå (< 50 hiv-1 RNA kopier/ml) ^a n (%)			
Totalt	363 (60,6 %)	240 (39,7 %)	20,9 % (15,3 %; 26,4 %) ^d
<i>de Novo</i> ENF	109 (71,2 %)	93 (58,5 %)	12,8 % (2,3 %; 23,2 %) ^f
Ikke <i>de novo</i> ENF	254 (57,0 %)	147 (33,0 %)	23,9 % (17,6 %; 30,3 %) ^f
< 400 hiv-1 RNA kopier/ml ^a n (%)	428 (71,5 %)	286 (47,4 %)	24,1 % (18,7 %; 29,5 %) ^d
hiv-1 RNA log ₁₀ gjennomsnittlig endring fra baseline (log ₁₀ kopier/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c

CD4 celletall gjennomsnittlig endring fra baseline (x 10 ⁶ /l) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Sykdom forbundet med AIDS og/eller død n (%)	35 (5,8 %)	59 (9,8 %)	-3,9 % (-6,9 %; -0,9 %) ^e

^a Imputasjoner ifølge TLOVR algoritmen (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response; tid til tap av virologisk respons)

^b En som ikke fullfører er mislykket; dvs. non-completer is failure (NC = F) imputasjon

^c Behandlingsforskjeller er basert på minste kvadraters metode fra en ANCOVA modell som inkluderer stratifiseringsfaktorer. P-verdi < 0,0001 for gjennomsnittlig reduksjon av hiv-1 RNA; P-verdi = 0,0006 for gjennomsnittlig endring av CD4 celletall

^d Konfidensintervall rundt observerte forskjeller i responsrater; P-verdi < 0,0001 fra logistisk regresjonsmodell, inkludert stratifiseringsfaktorer

^e Konfidensintervall rundt observerte forskjeller i responsrater; P-verdi = 0,0408

^f Konfidensintervall rundt observerte forskjeller i responsrater; P-verdi fra CHM test som kontrollerer for stratifiseringsfaktorer = 0,0199 for *de novo*, og < 0,0001 for ikke *de novo*.

På grunn av en signifikant interaksjonseffekt mellom behandling og ENF, ble primæranalysen gjort for 2 ENF strata (pasienter som brukte ENF om igjen eller ikke brukte ENF versus pasienter som brukte ENF *de novo*). Resultater fra sammenslåtte data fra DUET-1 og DUET-2 ved 48 uker, viste at etraviringsgruppen var overlegen placebogruppen uavhengig om ENF var brukt *de novo* (p = 0,0199) eller ikke (p = 0,0001). Resultater fra denne analysen (uke 48 data) ved ENF stratum er vist i tabell 4.

Signifikant færre pasienter i etraviringsgruppen nådde et klinisk endepunkt (AIDS-definert sykdom og/eller død) sammenlignet med placebogruppen (p = 0,0408).

En subgruppeanalyse av den virologiske responsen (definert som virusnivå < 50 hiv-1 RNA-kopier/ml) ved uke 48 ved baseline virusnivå og baseline CD4 tall (sammenslåtte DUET data) er presentert i tabell 5.

Tabell 5: DUET-1 og DUET-2 sammenslåtte data

Subgrupper	Andel pasienter med hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ved uke 48	
	Etravirin + BR N = 599	Placebo + BR N = 604
Baseline hiv-1 RNA		
< 30 000 kopier/ml	75,8 %	55,7 %
≥ 30 000 og < 100 000 kopier/ml	61,2 %	38,5 %
≥ 100 000 kopier/ml	49,1 %	28,1 %
Baseline CD4 tall (x 10 ⁶ /l)		
< 50	45,1 %	21,5 %
≥ 50 og < 200	65,4 %	47,6 %
≥ 200 og < 350	73,9 %	52,0 %
≥ 350	72,4 %	50,8 %

Merknad: Erstatning av manglende data (imputasjon) i følge TLOVR algoritmen (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response; tid til tap av virologisk respons)

Baseline genotype eller fenotype og virologisk utfallsanalyse

I DUET-1 og DUET-2 var nærvær av 3 eller flere av de følgende mutasjonene ved baseline: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A og G190S, (etravirin RAM) forbundet med en redusert virologisk respons overfor etravirin (se tabell 6). Disse individuelle mutasjonene forekom i nærvær av andre NNRTI RAM. V179F forekom aldri uten Y181C.

Nye data vil kunne endre konklusjoner angående relevans av spesielle mutasjoner eller mutasjonsmønstre, og det anbefales at man alltid sjekker med oppdaterte tolkningssystemer for å analysere testresultater om resistens.

Tabell 6: Andel pasienter med < 50 hiv-1 RNA kopier/ml ved uke 48 ved baseline antall etravirin RAM i pasientpopulasjonen som ble ekskludert på grunn av ikke-virologisk svikt fra de sammenslåtte DUET-1 og DUET-2 studiene

Baseline antall etravirin RAM*	Etraviringsgrupper N = 549	
	Brukt ENF tidligere/ikke brukt ENF	<i>de novo</i> ENF
For hele området	63,3 % (254/401)	78,4 % (109/139)
0	74,1 % (117/158)	91,3 % (42/46)
1	61,3 % (73/119)	80,4 % (41/51)
2	64,1 % (41/64)	66,7 % (18/27)
≥ 3	38,3 % (23/60)	53,3 % (8/15)
	Placebogrupper N = 569	
For hele området	37,1 % (147/396)	64,1 % (93/145)

* Etravirin RAM = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S

Merknad: alle pasienter i DUET studiene fikk et bakgrunnsregime som inneholdt darunavir/rtv, utprøvetvalgte NRTI og mulighet til å velge enfuvirtid.

Tilstedeværelsen av K103N alene, som var den mest prevalente NNRTI-mutasjonen i DUET-1 og DUET-2 ved baseline, ble ikke identifisert som en mutasjon forbundet med resistens overfor etravirin. Tilstedeværelsen av denne mutasjonen alene påvirket ikke responsen i etraviringsgruppen. Ytterligere data er nødvendig for å konkludere med hensyn til innflytelsen av K103N når assosiert med andre NNRTI mutasjoner.

Data fra DUET studiene indikerer at baseline foldendringen (FC) i EC₅₀ til etravirin var en prediktiv faktor for virologisk respons, med gradvis redusert respons observert over FC 3 og FC 13. FC subgrupper er basert på utvalgte pasientpopulasjoner i DUET-1 og DUET-2 og er ikke ment å representere klare kliniske grenser for påvirkning av etravirin.

Eksplorativ en-til-en sammenligning med proteasehemmer hos proteasehemmer-naive pasienter (forsøk TMC125-C227)

TMC125-C227 var en eksplorativ, randomisert, aktivt-kontrollert åpen studie, som undersøkte effekt og sikkerhet av etravirin i et behandlingsregime som ikke er godkjent under den nåværende indikasjonen. I TMC125-C227 studien ble etravirin (N = 59) gitt sammen med 2 utprøvetvalgte NRTI (dvs. uten en ritonavirboostret PI), og sammenlignet med en utprøvetvalgt kombinasjon av PI med 2 NRTI (N = 57). Forsøkspopulasjonen inkluderte PI-naive pasienter, som tidligere var behandlet med NNRTI og der det forelå bevis for resistens mot NNRTI.

I uke 12 var virologisk respons større i kontroll PI-gruppen (-2,2 log₁₀ kopier/ml fra baseline; n = 53) sammenlignet med etraviringsgruppen (-1,4 log₁₀ kopier/ml fra baseline; n = 40). Denne forskjellen mellom behandlingsgruppene var statistisk signifikant.

Basert på resultatene fra disse studiene, anbefales ikke etravirin brukt i kombinasjon med bare N(t)RTI hos pasienter som har opplevd virologisk svikt på behandlingsregimer som inneholder NNRTI og N(t)RTI.

Pediatrik populasjon

Pediatrike pasienter (6 år til under 18 år) som har fått behandling tidligere

PIANO er en enarmet fase II studie som vurderer farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av etravirin hos 101 hiv-1-infiserte pediatrike pasienter i alderen 6 år til under 18 år som veide minst 16 kg og tidligere var behandlet med antiretrovirale midler. Studien inkluderte pasienter på et stabilt

antiretroviralt behandlingsregime med virologisk svikt, med et bekreftet hiv-1 RNA plasma virusnivå > 500 kopier/ml. Virusfølsomhet overfor etravirin ved screening var påkrevd.

Median baseline plasma hiv-1 RNA var 3,9 log₁₀ kopier/ml, og median baseline CD4 celletall var 385 x 10⁶ celler/l.

Tabell 7: Virologisk respons (ITT - TLOVR), endring fra baseline i log₁₀ virusnivå (NC = F) og endring fra baseline i CD4-prosent og -celletall (NC = F) i uke 24 i TMC125-C213 og de sammenslåtte DUET-studiene

Studie Alder ved screening Behandlingsgruppe	TMC125-C213 6 til < 12 år ETR N = 41	TMC125-C213 12 til < 18 år ETR N = 60	TMC125-C213 6 til < 18 år ETR N = 101	Sammenslåtte DUET-studier ≥ 18 år ETR N = 599
Virologiske parametre				
Virusnivå < 50 kopier/ml i uke 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Virusnivå < 400 kopier/ml i uke 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
≥ 1 log ₁₀ reduksjon fra baseline i uke 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Endring fra baseline i log ₁₀ virusnivå (kopier/ml) i uke 24, gjennomsnitt (SE) og median (spredning)	-1,62 (0,21) -1,68 (-4,3; 0,9)	-1,44 (0,17) -1,68 (-4,0; 0,7)	-1,51 (0,13) -1,68 (-4,3; 0,9)	-2,37 (0,05) -2,78 (-4,6; 1,4)
Immunologiske parametre				
Endring fra baseline i CD4-celletall (x 10 ⁶ celler/l), gjennomsnitt (SE) og median (spredning)	125 (33,0) 124 (-410; 718)	104 (17,5) 81 (-243; 472)	112 (16,9) 108 (-410; 718)	83,5 (3,64) 77,5 (-331; 517)
Endring fra baseline i CD4-prosent, median (spredning)	4 % (-9; 20)	3 % (-4; 14)	4 % (-9; 20)	3 % (-7; 23)

N = antall forsøkspersoner med data; n = antall observasjoner.

I uke 48 hadde 53,5 % av alle pediatriske pasienter et bekreftet ikke detekterbart virusnivå < 50 hiv-1 RNA kopier/ml i henhold til TLOVR-algoritmen. Andelen av pediatriske pasienter med < 400 hiv-1 RNA kopier/ml var 63,4 %. Gjennomsnittlig endring i plasma hiv-1 RNA fra baseline til uke 48 var -1,53 log₁₀ kopier/ml, og gjennomsnittlig CD4 celletalløkning fra baseline var 156 x 10⁶ celler/l.

Tidligere behandlede pediatriske pasienter (1 år til under 6 år)

TMC125-C234/IMPAACT P1090 er en fase I/II-studie som vurderer farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av INTELENCE hos 20 hiv-1-infiserte pediatriske pasienter i alderen 2 år til under 6 år (kohort I) og 6 hiv-1-infiserte pediatriske pasienter i alderen 1 år til under 2 år (kohort II), som alle tidligere var behandlet med antiretrovirale midler. Ingen pasienter har blitt inkludert i kohort III (≥ 2 måneder til < 1 år). Studien inkluderte pasienter som hadde stått på et antiretroviralt behandlingsregime med virologisk svikt i minst 8 uker, eller som var i et behandlingsavbrudd på minst 4 uker og hadde hatt virologisk svikt på et antiretroviralt regime, med bekreftet hiv-1 RNA plasma virusnivå over 1000 kopier/ml og uten bevis for fenotypisk resistens overfor etravirin ved screening.

Tabell 8 oppsummerer resultatene for virologisk respons i TMC125-C234/IMPAACT P1090-studien.

Tabell 8: Virologisk respons (ITT-FDA Snapshot*) i uke 48 i TMC125-C234/IMPAACT P1090-studien

	Kohort I ≥ 2 til <6 år (N = 20)	Kohort II ≥ 1 til <2 år (N = 6)
Baseline		
Plasma hiv-1 RNA	4,4 log ₁₀ kopier/ml	4,4 log ₁₀ kopier/ml
Median CD4+-celletall	817,5 × 10 ⁶ celler/l	1491,5 × 10 ⁶ celler/l
Median baseline CD4+-prosent	(27,6 %)	(26,9 %)
Uke 48		
Virologisk respons (plasma virusnivå < 400 hiv-1 RNA kopier/ml)	16/20 (80,0 %)	1/6 (16,7 %)
Median endring i plasma hiv-1 RNA fra baseline til uke 48	-2,31 log ₁₀ kopier/ml	-0,665 log ₁₀ kopier/ml
Median endring i CD4+ fra baseline	298,5 × 10 ⁶ celler/l (5,15 %)	0 × 10 ⁶ celler/l (-2,2 %)

N = antall forsøkspersoner per behandlingsgruppe.

* Intent-to-treat-FDA Snapshot-tilnærming.

Subgruppeanalyser viste at for forsøkspersoner i alderen 2 til under 6 år var virologisk respons [hiv RNA < 400 kopier/ml] 100,0 % [6/6] for forsøkspersoner som svelget etravirintabletten hel, 100 % [4/4] for forsøkspersoner som tok en kombinasjon av etravirin oppløst i væske og etravirintablett hel, og 60 % [6/10] for forsøkspersoner som tok etravirin oppløst i væske. Av de 4 forsøkspersonene som ikke viste virologisk respons og tok etravirin oppløst i væske, viste tre virologisk svikt og hadde manglende etterlevelse, og én seponerte før uke 48 av sikkerhetshensyn.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med INTELENCE i en eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved humant immunsviktvirusinfeksjon, i henhold til avgjørelsen i den gjeldende ”Paediatric Investigation Plan (PIP)”, for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

Graviditet og postpartum

Etravirin (200 mg to ganger daglig), evaluert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler i en studie av 15 gravide kvinner i graviditetens andre og tredje trimester og postpartum, viste at eksponeringen av total etravirin var generelt høyere under graviditet sammenlignet med postpartum, men det omfattet i mindre grad eksponering av ubundet etravirin (se pkt. 5.2). Det var ingen nye kliniske relevante sikkerhetsfunn hos mødre eller nyfødte i denne studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etravirins farmakokinetiske egenskaper er undersøkt hos voksne friske individer og hos voksne og pediatriiske hiv-infiserte pasienter som tidligere er behandlet flere ganger. Eksponering overfor etravirin var lavere (35-50 %) hos hiv-1-infiserte pasienter enn hos friske individer.

Tabell 9: Populasjonsfarmakokinetiske estimater for etravirin 200 mg to ganger daglig hos hiv-1-infiserte voksne forsøkspersoner (integreerte data fra fase III studier i uke 48)*

Parameter	Etravirin 200 mg to ganger daglig N = 575
AUC _{12t} (ng•timer/ml)	
Geometrisk gjennomsnitt ± standardavvik	4 522 ± 4 710
Median (spredning)	4 380 (458 – 59 084)
C _{0t} (ng/ml)	
Geometrisk gjennomsnitt ± standardavvik	297 ± 391

Median (spredning)	298 (2 – 4 852)
--------------------	-----------------

* Alle hiv-1-infiserte forsøkspersoner inkludert i kliniske fase III studier fikk darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig som del av sitt bakgrunnsregime. Derfor tar estimatene for de farmakokinetiske parametrene vist i tabellen høyde for reduksjoner i de farmakokinetiske parametrene for etravirin som følge av samtidig bruk av etravirin og darunavir/ritonavir.

Merk: Median proteinbindingsjustert EC50 for MT4 celler infisert med hiv-1/IIIB in vitro = 4 ng/ml.

Absorpsjon

En intravenøs formulering av etravirin er ikke tilgjengelig, den absolutte biotilgjengeligheten av etravirin er derfor ukjent. Etter oralt inntak sammen med mat oppnås maksimal plasmakonsentrasjon av etravirin vanligvis innen 4 timer.

Hos friske individer påvirkes ikke absorpsjonen av etravirin av samtidig bruk av oral ranitidin eller omeprazol; legemidler som er kjent for å øke pH i magen.

Effekt av mat på absorpsjon

Systemisk eksponering (AUC) for etravirin var redusert med omtrent 50 % når etravirin ble tatt fastende, sammenlignet med inntak etter et måltid. INTELENCE bør derfor tas etter et måltid.

Distribusjon

Etravirin er bundet ca. 99,9 % til plasmaproteiner, først og fremst til albumin (99,6 %) og α 1-syre glykoprotein (97,66 %-99,02 %) *in vitro*. Distribusjon av etravirin til andre områder (compartments) enn plasma (f.eks. cerebrospinalvæske, genitale sekreter) er ikke undersøkt hos mennesker.

Biotransformasjon

In vitro forsøk med humane levermikrosomer (HLM) indikerer at etravirin primært gjennomgår oksidativ metabolisme ved det hepatiske cytokrom-CYP450 (CYP3A)-systemet og, i mindre grad, ved CYP2C-familien, etterfulgt av glukuronidering.

Eliminasjon

Etter administrasjon av en radiomerket ¹⁴C-etravirindose, kunne 93,7 % av den administrerte ¹⁴C-etravirindosen gjenfinnes i fæces og 1,2 % av dosen i urin. Uendret etravirin utgjorde 81,2 % til 86,4 % av den administrerte dosen i fæces. Uendret etravirin i fæces er sannsynligvis uabsorbert legemiddel. Uendret etravirin ble ikke detektert i urin. Terminal eliminasjonshalveringstid av etravirin var ca. 30-40 timer.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon (1 år til under 18 år)

Etravirins farmakokinetikk hos 122 hiv-1-infiserte pediatriske pasienter i alderen 1 år til under 18 år som tidligere var behandlet, viste at den vektbaserte doseringen medførte en etravirineksponering sammenlignbar med den hos voksne som får etravirin 200 mg to ganger daglig (se pkt. 4.2 og 5.2). De populasjonsfarmakokinetiske estimatene for etravirins AUC_{12t} og C_{0t} er oppsummert i tabellen nedenfor.

Tabell 10: Farmakokinetiske parametre for etravirin hos tidligere behandlede hiv-1-infiserte pediatriske pasienter i alderen 1 år til under 18 år (TMC125-C234/IMPAACT P1090 [48 ukers analyse, intensivfarmakokinetikk] og PIANO [48 ukers analyse, populasjonsfarmakokinetikk])

Aldersområde (år)	≥ 1 år til < 2 år (kohort II)	≥ 2 år til < 6 år (kohort I)	6 år til < 18 år
Parameter	Etravirin N = 6	Etravirin N = 15	Etravirin N = 101
AUC _{12t} (ng•timer/ml)			

Geometrisk gjennomsnitt ± standardavvik	3328 ± 3138	3824 ± 3613	3729 ± 4305
Median (spredning)	3390 (1148 - 9989)	3709 (1221 - 12 999)	4560 (62 – 28 865)
C_{0t} (ng/ml)			
Geometrisk gjennomsnitt ± standardavvik	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
Median (spredning)	147 (0 ^a - 503)	180 (54 - 908)	287 (2 – 2276)

^a En forsøksperson i kohort II hadde en etravirinkonsentrasjon før dosering som var under deteksjonsgrensen ved besøket for intensivfarmakokinetikk.

Eldre

Populasjonsfarmakokinetikkanalyser hos hiv-infiserte pasienter viste at etravirins farmakokinetikk ikke er vesentlig forskjellig i det undersøkte aldersområdet (18 til 77 år), med 6 individer i alderen 65 år eller eldre (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kjønn

Ingen signifikante farmakokinetiske forskjeller ble observert mellom menn og kvinner. Et begrenset antall kvinner ble inkludert i studiene.

Rase

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av etravirin hos hiv-infiserte pasienter viste ingen klar forskjell i eksponering for etravirin mellom kaukasiske, latinamerikanske og sorte individer. Andre rasers farmakokinetikk er ikke tilstrekkelig undersøkt.

Nedsatt leverfunksjon

Etravirin metaboliseres og elimineres hovedsakelig via leveren. I en studie som sammenlignet 8 pasienter med mild (Child-Pugh Klasse A) nedsatt leverfunksjon med 8 matchede kontroller og 8 pasienter med moderat (Child-Pugh Klasse B) nedsatt leverfunksjon med 8 matchede kontroller, var ikke den farmakokinetiske disposisjonen ved flerdose for etravirin endret hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Ubundne konsentrasjoner er imidlertid ikke undersøkt. Økt ubundet eksponering kan forventes. Det er ikke foreslått dosejustering, men det er anbefalt å være forsiktig hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. INTELENCE er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C) og er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller hepatitt C-virus

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av DUET-1 og DUET-2 studiene viste redusert clearance (som potensielt kan føre til økt eksponering og endring av sikkerhetsprofilen) for etravirin hos hiv-1-infiserte pasienter som også var infisert med hepatitt B og/eller hepatitt C virus. Med tanke på de begrensede dataene som er tilgjengelige hos pasienter med samtidig hepatitt B og/eller C infeksjon bør det utvises spesiell forsiktighet når INTELENCE brukes av disse pasientene (se pkt. 4.4 og 4.8).

Nedsatt nyrefunksjon

Etravirins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Resultater fra en massebalansestudie med radioaktivt ¹⁴C-etravirin viste at < 1,2 % av den administrerte dosen av etravirin skilles ut i urinen. Det ble ikke detektert uendret legemiddel i urin, så det forventes ikke at nedsatt nyrefunksjon vil ha særlig innvirkning på eliminering av etravirin. Ettersom etravirin er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det usannsynlig at hemodialyse eller peritonealdialyse vil fjerne det i vesentlig grad (se pkt. 4.2).

Graviditet og postpartum

Studie TMC114HIV3015 evaluerte etravirin 200 mg to ganger daglig, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler hos 15 gravide kvinner i graviditetens andre og tredje trimester og postpartum. Eksponeringen av total etravirin etter inntak av etravirin 200 mg to ganger daglig som del av et antiretroviralt regime, var generelt høyere under graviditet sammenlignet med postpartum (se tabell 11). Forskjellen var mindre uttalt for eksponering av ubundet etravirin.

Hos kvinner som fikk etravirin 200 mg to ganger daglig ble det observert høyere gjennomsnittsverdier for C_{max} , AUC_{12h} og C_{min} under graviditet sammenlignet med postpartum. I graviditetens 2. og 3. trimester var gjennomsnittsverdiene for disse parametrene sammenlignbare.

Tabell 11: Farmakokinetiske resultater for total etravirin etter administrering av etravirin 200 mg to ganger daglig som del av et antiretroviralt regime, i graviditetens 2. trimester, graviditetens 3. trimester og postpartum.

Farmakokinetikk for etravirin Gjennomsnitt ± SD (median)	Etravirin 200 mg to ganger daglig postpartum N = 10	Etravirin 200 mg to ganger daglig 2. trimester N = 13	Etravirin 200 mg to ganger daglig 3. trimester N = 10 ^a
C_{min} , ng/ml	269 ± 182 (284)	383 ± 210 (346)	349 ± 103 (371)
C_{max} , ng/ml	569 ± 261 (528)	774 ± 300 (828)	785 ± 238 (694)
$AUC_{12h, time^*ng/ml}$	5004 ± 2521 (5246)	6617 ± 2766 (6836)	6846 ± 1482 (6028)

^a n = 9 for AUC_{12h}

Hver forsøksperson fungerte som sin egen kontroll, og ved intraindividuell sammenligning var verdiene for total etravirin C_{min} , C_{max} og AUC_{12h} hhv. 1,2, 1,4 og 1,4 ganger høyere i graviditetens 2. trimester sammenlignet med postpartum, og hhv. 1,1, 1,4 og 1,2 ganger høyere i graviditetens 3. trimester sammenlignet med postpartum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyretoksikologistudier med etravirin er utført hos mus, rotter, kaniner og hunder. Hos mus var de identifiserte målorganene lever og koagulasjonssystemet. Blødende kardiomyopati ble bare observert hos mus av hankjønn og ble betraktet som sekundært til alvorlig koagulopati mediert via syntesen av vitamin K. Hos rotte var de identifiserte målorganene lever, tyroidea og koagulasjonssystemet. Eksponering hos mus var ekvivalent med human eksponering, mens hos rotter var det under klinisk eksponering ved anbefalt dose. Hos hund ble det observert endringer i lever og galleblære ved eksponering som var ca. 8 ganger høyere enn human eksponering observert ved den anbefalte dosen (200 mg to ganger daglig).

I en studie som ble utført hos rotter ble det ikke funnet noen effekter på parring eller fertilitet ved eksponeringsnivåer tilsvarende de hos mennesker ved klinisk anbefalte doser. Det var ingen teratogen effekt av etravirin hos rotter og kaniner ved eksponeringer tilsvarende de som er observert hos mennesker ved den anbefalte kliniske dosen. Etravirin hadde ingen effekt på avkommets utvikling under amming eller etter avvenning ved eksponeringsnivåer hos mødre tilsvarende de som er observert ved den anbefalte kliniske dosen.

Etravirin var ikke karsinogent hos rotter og hos hannmus. En økning i insidensen av hepatocellulær adenomer og karsinomer ble observert hos hunnmus. De observerte hepatocellulære funnene hos hunnmusene er generelt å betrakte som gnagerspesifikke, assosiert med induksjon av leverenzymmer og er av begrenset relevans for mennesker. Ved de høyest testede dosene var den systemiske eksponeringen (basert på AUC) av etravirin 0,6 ganger (hos mus) og mellom 0,2 og 0,7 ganger (hos rotter), i forhold til den observert hos mennesker ved den anbefalte terapeutiske dosen (200 mg to ganger daglig).

In vitro og *in vivo* studier med etravirin ga ingen bevis på mutagent potensiale.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

INTELENCE 25 mg tabletter

Hypromellose
Mikrokrystallinsk cellulose

Kolloidal vannfri silika
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Laktosemonohydrat

INTELENCE 100 mg tabletter

Hypromellose
Mikrokrystallinsk cellulose
Kolloidal vannfri silika
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Laktosemonohydrat

INTELENCE 200 mg tabletter

Hypromellose
Silisifert mikrokrystallinsk cellulose
Kolloidal vannfri silika
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

INTELENCE 25 mg tabletter

2 år.
8 uker etter åpning av boksen.

INTELENCE 100 mg tabletter

2 år.

INTELENCE 200 mg tabletter

2 år.
6 uker etter åpning av boksen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalboksen og hold boksen godt lukket for å beskytte mot fuktighet. Ikke fjern posene med tørremiddel.

6.5 Emballasje (type og innhold)

INTELENCE 25 mg tabletter

Boksen er en plastboks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) inneholdende 120 tabletter og 2 poser med tørremiddel, og er utstyrt med en polypropylen (PP) barnesikret lukking. Hver pakning inneholder en boks.

INTELENCE 100 mg tabletter

Boksen er en plastboks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) inneholdende 120 tabletter og 3 poser med tørremiddel, og er utstyrt med en polypropylen (PP) barnesikret lukking. Hver pakning inneholder en boks.

INTELENCE 200 mg tabletter

Boksen er en plastboks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) inneholdende 60 tabletter og 3 poser med tørremiddel, og er utstyrt med en polypropylen (PP) barnesikret lukking. Hver pakning inneholder en boks.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pasienter som ikke klarer å svelge tablett(e) hel(e) kan løse tablett(e) opp i et glass vann.

Pasienten bør instrueres om å gjøre følgende:

- legge tablett(e) i 5 ml (1 teskje) med vann, eller minst nok væske til å dekke legemidlet,
- røre godt til vannet blir melkefarget,
- hvis ønskelig, tilsette mer vann eller eventuelt appelsinjuice eller melk (pasienten bør ikke legge tablettene i appelsinjuice eller melk uten å tilsette vann først),
- drikke det umiddelbart,
- skylle glasset flere ganger med vann, appelsinjuice eller melk og svelge all væske hver gang for å sikre at pasienten får med seg hele dosen.

INTELENCE tablett(e) oppløst i væske skal tas før andre antiretrovirale miksturer som eventuelt må tas samtidig.

Pasienten og foresatte bør instrueres om å kontakte forskrivende lege dersom vedkommende ikke klarer å svelge hele dosen oppløst i væske (se pkt. 4.4).

Bruk av varm (> 40 °C) eller kullsyreholdig drikke bør unngås.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. august 2008
Dato for siste fornyelse: 23. august 2018

10. OPPDATERINGSDATO

10/2022

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.