

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

INTELENCE 25 mg tabletter

Hver tablet indeholder 25 mg etravirin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 40 mg lactose (som monohydrat).

Hver tablet indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium og er i det væsentlige natriumfri.

INTELENCE 100 mg tabletter

Hver tablet indeholder 100 mg etravirin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 160 mg lactose (som monohydrat).

Hver tablet indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium og er i det væsentlige natriumfri.

INTELENCE 200 mg tabletter

Hver tablet indeholder 200 mg etravirin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium og er i det væsentlige natriumfri.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

INTELENCE 25 mg tabletter

Tabletter

Ovale, hvide eller offwhite tabletter med delekærv præget med "TMC" på den ene side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

INTELENCE 100 mg tabletter

Tabletter

Ovale, hvide eller offwhite tabletter præget med "T125" på den ene side og "100" på den anden side.

INTELENCE 200 mg tabletter

Tabletter

Aflange, bikonvekse, hvide eller offwhite tabletter præget med "T200" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

I kombination med en boosted proteasehæmmer og andre antiretrovirale lægemidler er INTELENCE indiceret til behandling af infektion med humant immundefektvirus type 1 (hiv-1) hos voksne patienter med antiretroviral behandlingserfaring og pædiatriske patienter fra 2 år med antiretroviral behandlingserfaring (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør iværksættes af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Dosering

INTELENCE skal altid gives i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.

Voksne

Den anbefalede dosis af etravirin til voksne er 200 mg (en 200 mg tablet eller to 100 mg tabletter) indtaget peroralt to gange dagligt efter et måltid (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population (i alderen 2 år til yngre end 18 år)

Den anbefalede dosis etravirin til pædiatriske patienter (der er 2 år til yngre end 18 år og som vejer mindst 10 kg) er baseret på legemsvægt (se tabellen nedenfor). INTELENCE tablet/tabletter bør indtages per os efter et måltid (se pkt. 5.2).

Tabel 1: Anbefalet dosis etravirin til pædiatriske patienter i alderen 2 år til yngre end 18 år

Kropsvægt	Dosis	Tabletter
≥ 10 til < 20 kg	100 mg to gange dagligt	4 tabletter a 25 mg to gange dagligt eller 1 tablet a 100 mg to gange dagligt
≥ 20 til < 25 kg	125 mg to gange dagligt	5 tabletter a 25 mg to gange dagligt eller 1 tablet a 100 mg og 1 tablet a 25 mg to gange dagligt
≥ 25 til < 30 kg	150 mg to gange dagligt	6 tabletter a 25 mg to gange dagligt eller 1 tablet a 100 mg og 2 tabletter a 25 mg to gange dagligt
≥ 30 kg	200 mg to gange dagligt	8 tabletter a 25 mg to gange dagligt eller 2 tabletter a 100 mg to gange dagligt eller 1 tablet a 200 mg to gange dagligt

Glemte doser

Hvis en patient glemmer at tage INTELENCE og kommer i tanke om dette inden for 6 timer efter det tidspunkt, hvor patienten skulle have taget lægemidlet, skal patienten tage den pågældende dosis efter et måltid så hurtigt som muligt og dernæst tage den følgende dosis på det sædvanlige tidspunkt. Hvis en patient glemmer at tage en dosis mere end 6 timer efter det tidspunkt, hvor den normalt tages, skal patienten ikke at tage den glemte dosis og blot fortsætte med den sædvanlige dosis.

Hvis patienten kaster op inden for 4 timer efter at have indtaget lægemidlet, skal vedkommende tage en ny dosis INTELENCE efter et måltid så hurtigt som muligt. Hvis patienten kaster op mere end 4 timer efter at have indtaget lægemidlet, skal vedkommende ikke tage en ny dosis, før det er tid til at tage den næste planlagte dosis.

Ældre

Der er begrænset information vedrørende brug af INTELENCE til patienter fra 65 år (se pkt. 5.2). Der bør derfor udvises forsigtighed ved anvendelse til denne patientgruppe.

Nedsat leverfunktion

Der anbefales ingen dosisjustering til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A eller B). INTELENCE bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat leverfunktion. Etravirins farmakokinetik er ikke undersøgt til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C). INTELENCE anbefales derfor ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population (i alderen under 2 år)

INTELENCE bør ikke anvendes til børn under 2 år. De foreliggende data for børn mellem 1 og 2 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, og de tyder på, at fordelene ikke opvejer risiciene i denne aldersgruppe. Der foreligger ingen data for børn under 1 år.

Administration

Oral anvendelse.

Patienterne skal have besked om at synke tabletten/tabletterne hele med væske, f.eks. vand. Patienter, som ikke er i stand til at sluge tabletten/tabletterne hele, kan opløse tabletten/tabletterne i et glas vand (se pkt. 4.4).

For instruktioner om dispergering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med elbasvir/grazoprevir (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

For at virke optimalt bør INTELENCE kombineres med andre antiretrovirale lægemidler, som er aktive mod patientens virus (se pkt. 5.1).

Nedsat virologisk respons over for etravirin blev observeret hos patienter med virusstammer med tre eller flere af følgende mutationer: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V og G190A/S (se pkt. 5.1).

Konklusionerne vedrørende relevansen af bestemte mutationer eller mutationsmønstre kan ændres, når der fremkommer yderligere oplysninger, og det anbefales altid at konsultere de aktuelle fortolkningssystemer med henblik på analyse af testresultater for resistens.

Der findes ingen andre oplysninger end lægemiddelinteraktionsdata (se pkt. 4.5) vedrørende kombination af etravirin med raltegravir eller maraviroc.

Svære kutane reaktioner og overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret svære kutane bivirkninger ved etravirin. I kliniske forsøg er der i sjældne tilfælde (< 0,1 %) rapporteret Stevens-Johnsons-syndrom og erythema multiforme. Behandling med INTELENCE bør seponeres, hvis der opstår svær kutan reaktion.

De kliniske data er begrænsede, og en øget risiko for kutane reaktioner hos patienter med tidligere NNRTI-associerede kutane reaktioner kan ikke udelukkes. Der bør udvises forsigtighed hos disse patienter, især i tilfælde af tidligere svær kutan lægemiddelreaktion.

Svære overfølsomhedsreaktioner, inklusive lægemiddelrelateret udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS - □ Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), i nogle tilfælde letale, er rapporteret ved brug af etravirin (se pkt. 4.8). DRESS-syndromet er karakteriseret ved udslæt, feber, eosinofili og systemisk påvirkning (inklusive, men ikke begrænset til, alvorligt udslæt eller udslæt i forbindelse med feber, generel svækkelse, træthed, muskel- eller ledsmerter, blærer, læsioner i mundhulen, konjunktivitis, hepatitis og eosinofili). Dette forekommer sædvanligvis efter 3-6 uger, og udfaldet er i de fleste tilfælde favorabelt efter seponering og efter påbegyndelse af kortikosteriodbehandling.

Patienter bør informeres om at søge læge, hvis de får alvorligt udslæt eller alvorlige overfølsomhedsreaktioner. Patienter, der er diagnosticeret med en alvorlig overfølsomhedsreaktion under behandling med INTELENCE, skal straks afbryde behandlingen.

Hvis seponering af behandlingen med INTELENCE udsættes efter indtrædelse af alvorligt udslæt, kan dette medføre en livstruende reaktion.

Patienter, der er seponeret på grund af overfølsomhedsreaktioner, bør ikke påbegynde behandling med INTELENCE igen.

Udslæt

Der er rapporteret udslæt ved brug af etravirin. I de fleste tilfælde var udslættet let til moderat, optrådte i den anden uge af behandlingen og optrådte sjældent efter fjerde uge. Udslættet var for det meste selvbegrænsende og forsvandt generelt i løbet af 1-2 uger, hvis behandlingen fortsattes. Ved ordination af INTELENCE til kvinder bør den ordinerende læge være opmærksom på, at incidensen af udslæt var højere hos kvindelige forsøgspersoner (se pkt. 4.8).

Pædiatrisk population

For børn, som ikke kan synke tabletten/tabletterne hele, kan tabletten/tabletterne opslemmes i væske. Dette bør kun overvejes, hvis det er sandsynligt, at barnet indtager hele dosen af tabletten/tabletterne opslemmet i væske (se pkt. 4.2 og 6.6). Vigtigheden af at indtage hele dosen skal understreges for barnet og dets omsorgsperson for at undgå for lav eksponering og manglende virologisk respons. Hvis der er tvivl om, hvorvidt barnet vil indtage hele dosen af tabletten/tabletterne opslemmet i væske, skal behandling med et andet antiretroviralt produkt overvejes.

Ældre

Erfaring med behandling af ældre er begrænset. I fase III-forsøgene blev etravirin givet til seks patienter i alderen 65 år eller derover og 53 patienter i alderen 56-64 år. Typen og incidensen af bivirkninger hos patienter over 55 år svarede til, hvad der blev observeret hos yngre patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Graviditet

På grund af den øgede eksponering for etravirin under graviditet skal der udvises forsigtighed ved behandling af gravide patienter, som kræver samtidig behandling med lægemidler eller har komorbiditeter, der kan medføre en øget eksponering for etravirin.

Patienter med andre samtidige tilstande

Nedsat leverfunktion

Etravirin metaboliseres og elimineres primært via leveren og er stærkt bundet til plasmaproteiner. Der kan forventes virkninger på ubunden eksponering (er ikke undersøgt), hvorfor forsigtighed tilrådes hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Etravirin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C), og brugen anbefales derfor ikke til denne patientgruppe (se pkt. 4.2 og 5.2).

Co-infektion med HBV (hepatitis B-virus) eller HCV (hepatitis C-virus)

Der bør udvises forsigtighed hos patienter, som er co-inficerede med hepatitis B- eller C-virus på grund af de begrænsede data. En øget risiko for forhøjelse af leverenzymmer kan ikke udelukkes.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens på tidspunktet for opstart af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværre allerede tilstedeværende symptomer. Sådanne reaktioner er typisk blevet observeret inden for de første uger eller måneder efter initiering af antiretroviral kombinationsbehandling. Relevante eksempler er retinitis forårsaget af cytomegalovirus, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer skal evalueres og behandling iværksættes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreaktivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.8).

Osteonekrose

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med fremskredet hiv-sygdom og/eller hos patienter, som er i langvarig antiretroviral kombinationsbehandling. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunsuppression, højere body mass index). Patienter, der får ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær, bør tilrådes at søge læge.

Interaktion med lægemidler

Det frarådes at kombinere etravirin med tipranavir/ritonavir på grund af en udtalt farmakokinetisk interaktion (76 % reduktion i etravirins AUC), som i væsentligt omfang kan nedsætte det virologiske respons på etravirin.

Det frarådes at kombinere etravirin med daclatasvir, atazanavir/cobicistat eller darunavir/cobicistat (se pkt. 4.5).

Yderligere oplysninger om interaktioner med lægemidler findes i pkt. 4.5.

Lactoseintolerans og lactasemangel

INTELENCE 25 mg tabletter

Hver tablet indeholder 40 mg lactosemonohydrat. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, Lapps-lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

INTELENCE 100 mg tabletter

Hver tablet indeholder 160 mg lactosemonohydrat. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, Lapp-lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler, som påvirker etravirineksponeringen

Etravirin metaboliseres af CYP3A4, CYP2C9 og CYP2C19 efterfulgt af glukuronidering af metabolitterne via uridindifosfatglucuronosyltransferase (UDPGT). Lægemidler, som inducerer CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2C19, kan øge clearance af etravirin, hvilket kan reducere plasmakoncentrationen af etravirin.

Samtidig indgift af etravirin og lægemidler, der hæmmer CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2C19, kan reducere clearance af etravirin og øge plasmakoncentrationen af etravirin.

Lægemidler, som påvirkes af etravirin

Etravirin er en svag inducer af CYP3A4. Samtidig indgift af etravirin og lægemidler, som primært metaboliseres af CYP3A4, kan resultere i en reduktion af plasmakoncentrationen af disse lægemidler, hvilket kan reducere eller forkorte deres terapeutiske virkning.

Etravirin er en svag hæmmer af CYP2C9 og CYP2C19. Etravirin er også en svag hæmmer af P-glykoprotein. Samtidig indgift af lægemidler, som primært metaboliseres af CYP2C9 eller CYP2C19, eller som transporteres af P-glykoprotein, kan resultere i en øget plasmakoncentration af disse lægemidler, hvilket kan øge eller forlænge deres terapeutiske virkning eller ændre deres bivirkningsprofil.

Kendte og teoretiske interaktioner med udvalgte antiretrovirale og non-antiretrovirale lægemidler er angivet i tabel 2. Tabellen er ikke altomfattende.

Interaktionstabel

Interaktioner mellem etravirin og samtidigt indgivne lægemidler angives i tabel 2 (forhøjelse angives med "↑", reduktion angives med "↓", ingen ændring angives med "↔", ikke undersøgt angives med "ND", konfidensinterval angives med "CI").

Tabel 2: Interaktioner og dosisbefalinger med andre lægemidler

Lægemidler efter terapeutisk område	Virksomheder på lægemiddelniveau Middelværdi i mindste kvadraters metode (90 % CI; 1,00 = ingen virkning)	Anbefalinger vedrørende samtidig indgift
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale midler		
<i>NRTI-midler</i>		
Didanosin 400 mg en gang dagligt	<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)	Der ses ingen signifikant virkning på didanosins eller etravirins farmakokinetiske parametre. INTELENCE og didanosin kan anvendes uden dosisjustering.

Tenofoviridisoproxil 245 mg en gang dagligt ^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)	Der ses ingen signifikant virkning på tenofovirs eller etravirins farmakokinetiske parametre. INTELENCE og tenofovir kan anvendes uden dosisjustering.
Andre NRTI-midler	Ikke undersøgt, men der forventes ingen interaktion, eftersom andre NRTI-midler primært elimineres via nyrene (f.eks. abacavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin).	INTELENCE kan anvendes sammen med disse NRTI-midler uden dosisjustering.
<i>NNRTI-midler</i>		
Efavirenz Nevirapin Rilpivirin	Kombination af to NNRTI-midler har ikke vist sig gavnlige. Samtidig indgift af etravirin og efavirenz eller nevirapin kan forårsage signifikant reduktion i plasmakoncentrationen af etravirin og tab af terapeutisk virkning af etravirin. Samtidig indgift af etravirin og rilpivirin kan forårsage nedsat rilpivirin-plasmakoncentration og manglende terapeutisk virkning af rilpivirin.	Det frarådes at indgive INTELENCE samtidig med andre NNRTI-midler.
<i>Ikke-boostede hiv-proteasehæmmere (PI'er) (dvs. uden samtidig indgift af lavdosis ritonavir)</i>		
Indinavir	Samtidig indgift af etravirin og indinavir kan forårsage signifikant reduktion i plasmakoncentrationen af indinavir og tab af den terapeutiske virkning af indinavir.	Det frarådes at indgive INTELENCE samtidig med indinavir.
<i>Boostede hiv-proteasehæmmere med lavdosis ritonavir</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gang dagligt	<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 anvendes uden dosisjustering.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt	<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 anvendes uden dosisjustering (se også pkt. 5.1).
Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg to gange dagligt	<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 nødvendigt at reducere dosis af amprenavir/ritonavir og fosamprenavir/ritonavir ved indgift samtidig med INTELENCE. Brug af den orale opløsning kan overvejes til dosisreduktion.
Lopinavir/ritonavir (tablet) 400/100 mg to gange dagligt	<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 anvendes uden dosisjustering.

Saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg to gange dagligt	<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 anvendes uden dosisjustering.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg to gange dagligt	<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)	Det frarådes at indgive tipranavir/ritonavir samtidig med INTELENCE (se pkt. 4.4).
<i>Boostede hiv-proteasehæmmere med cobicistat</i>		
Atazanavir/cobicistat Darunavir/cobicistat	Ikke undersøgt. Samtidig administration af etravirin med atazanavir/cobicistat eller darunavir/cobicistat kan reducere plasmakoncentrationerne for proteasehæmmerne og/eller cobicistat, hvilket kan medføre tabt behandlingsvirkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration af INTELENCE med atazanavir/cobicistat eller darunavir/cobicistat frarådes.
<i>CCR5-antagonister</i>		
Maraviroc 300 mg to gange dagligt	<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)	Den anbefalede dosis af maraviroc i kombination med INTELENCE og en proteasehæmmer er 150 mg 2 gange daglig bortset fra fosamprenavir/ritonavir, som frarådes sammen med maraviroc. Dosisjustering er ikke påkrævet for INTELENCE. Se også pkt. 4.4.
Maraviroc/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg to gange dagligt	<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 2 gange daglig	
<i>Fusionshæmmere</i>		
Enfuvirtid 90 mg to gange dagligt	<u>etravirin*</u> AUC ↔ ^a C _{0h} ↔ ^a Enfuvirtidkoncentrationer er ikke undersøgt, og der forventes ingen virkning. * baseret på farmakokinetiske populationsanalyser	Der forventes ingen interaktion for hverken INTELENCE eller enfuvirtid, når stofferne indgives samtidig.

<i>Integrasehæmmere</i>		
Dolutegravir 50 mg en gang dagligt	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C _{min} ↓ 0,12 (0,09-0,16) C _{max} ↓ 0,48 (0,43-0,54) <u>etravirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Etravirin reducerer plasmakoncentrationen af dolutegravir signifikant. Etravirins effekt på dolutegravir-plasmakoncentrationen blev mindsket ved samtidig indgift af darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir og forventes at blive mindsket af atazanavir/ritonavir.
Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg en gang dagligt + 600/100 mg to gange dagligt	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C _{min} ↓ 0,63 (0,52-0,77) C _{max} ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>etravirin</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	INTELENCE må udelukkende anvendes med dolutegravir, når det indgives samtidigt med atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir. Denne kombination kan anvendes uden dosisjustering.
Dolutegravir + Lopinavir/ritonavir 50 mg en gang dagligt + 400/100 mg to gange dagligt	<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 gange dagligt	<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 anvendes uden dosisjustering.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin 0,5 mg enkeltdosis	<u>digoxin</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE og digoxin kan anvendes uden dosisjustering. Det anbefales at monitorere digoxinniveauet, når digoxin kombineres med INTELENCE.
Amiodaron Bepridil Disopyramid Flecainid Lidocain (systemisk) Mexiletin Propafenon Quinidin	Ikke undersøgt. INTELENCE forventes at reducere plasmakoncentrationen af disse antiarytmika.	Forsigtighed tilrådes, og monitorering af den terapeutiske koncentration anbefales om muligt, når antiarytmika indgives samtidig med INTELENCE.
ANTIBIOTIKA		
Azithromycin	Ikke undersøgt. Eftersom azithromycin udskilles via galdevejene, forventes ingen lægemiddelinteraktioner mellem azithromycin og INTELENCE.	INTELENCE og azithromycin kan anvendes uden dosisjustering.

Clarithromycin 500 mg to gange dagligt	<u>clarithromycin</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-clarithromycin</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)	Clarithromycin-eksponeringen blev reduceret af etravirin, men koncentrationen af den aktive metabolit, 14-OH-clarithromycin, blev forøget. Eftersom 14-OH-clarithromycin har nedsat aktivitet over for <i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC), kan den samlede aktivitet over for denne patogen måske ændres. Derfor bør alternativer til clarithromycin overvejes til behandling af MAC.
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	Ikke undersøgt. Etravirin forventes at øge plasmakoncentrationen af warfarin.	Det anbefales at monitorere International Normalised Ratio (INR), når warfarin kombineres med INTELENCE.
ANTIEPILEPTIKA		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Ikke undersøgt. Carbamazepin, phenobarbital og phenytoin forventes at reducere plasmakoncentrationen af etravirin.	Kombination frarådes.
ANTIMYKOTIKA		
Fluconazol 200 mg en gang om morgenen	<u>fluconazol</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)	INTELENCE og fluconazol kan anvendes uden dosisjustering.
Itraconazol Ketoconazol Posaconazol	Ikke undersøgt. <u>Posaconazol</u> , en potent CYP3A4-hæmmer, kan øge plasmakoncentrationen af etravirin. <u>Itraconazol</u> og <u>ketoconazol</u> er potente CYP3A4-hæmmere og -substrater. Samtidig systemisk brug af itraconazol eller ketoconazol og etravirin kan øge plasmakoncentrationen af etravirin. Samtidig kan plasmakoncentrationen af itraconazol eller ketoconazol blive reduceret af etravirin.	INTELENCE og disse antimykotika kan anvendes uden dosisjustering.
Voriconazol 200 mg to gange dagligt	<u>voriconazol</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)	INTELENCE og voriconazol kan anvendes uden dosisjustering.

MALARIAMIDLER		
Artemeter/ lumefantrin 80/480 mg, 6 doser efter 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)	Tæt monitorering af malaria behandlings respons er berettiget ved samtidig administration af INTELENCE og artemether/lumefantrin da et observeret fald i eksponeringen af artemether og/eller dets aktive metabolit, dihydroartemisinin, kan resultere i at antimalariaeffekten falder. Ingen dosisjustering er nødvendig for INTELENCE.
ANTIBIOTIKA MED VIRKNING PÅ MYKOBakterier		
Rifampicin Rifapentin	Ikke undersøgt. Rifampicin og rifapentin forventes at reducere plasmakoncentration af etravirin. INTELENCE bør anvendes i kombination med en boosted PI. Rifampicin er kontraindiceret i kombination med boostede proteasehæmmere.	Kombination frarådes.
Rifabutin 300 mg en gang dagligt	I kombination med en boosted PI: Der er ikke udført nogen interaktionsforsøg. På baggrund af historiske data kan der forventes en reduktion i etravirineksponeringen. Derimod kan der forventes en øget rifabutineksponering, især for 25-O-desacetyl rifabutin. Uden kombination med en boosted PI (uden for den anbefalede indikation for 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)	Kombinationen af INTELENCE sammen med en boosted PI og rifabutin bør anvendes med forsigtighed på grund af risikoen for reduktion af etravirineksponering og risikoen for øget eksponering for rifabutin og 25-O-desacetyl rifabutin. Det anbefales, at der monitoreres omhyggeligt for virologisk respons og for rifabutinrelaterede bivirkninger. Find venligst informationer om dosisjusteringsanbefalinger for rifabutin i produktinformationerne for den tilknyttede boosted PI.
BENZODIAZEPINER		
Diazepam	Ikke undersøgt. Etravirin forventes at øge plasmakoncentrationen af diazepam.	Alternativer til diazepam bør overvejes.
KORTIKOSTEROIDER		
Dexamethason (systemisk)	Ikke undersøgt. Dexamethason forventes at reducere plasmakoncentrationen af etravirin.	Systemisk dexamethason bør anvendes med forsigtighed, eller alternativer bør overvejes, især ved kronisk anvendelse.

ØSTROGENBASEREDE ANTIKONCEPTIVA		
Ethinyløstradiol 0,035 mg en gang dagligt Norethindron 1 mg en gang dagligt	<u>ethinyløstradiol</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>norethindron</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	Østrogen- og/eller progesteronbaserede antikonceptiva og INTELENCE kan gives i kombination uden dosisjustering.
ANTIVIRALE MIDLER MED DIREKTE VIRKNING PÅ HEPATITIS C-VIRUS (HCV)		
Ribavirin	Ikke undersøgt, men der forventes ingen interaktion på baggrund af ribavirins elimineringsvej via nyrene.	Kombinationen af INTELENCE og ribavirin kan anvendes uden dosisjusteringer.
Daclatasvir	Ikke undersøgt. Samtidig administration af etravirin med daclatasvir kan reducere koncentrationerne af daclatasvir.	Samtidig administration af INTELENCE og daclatasvir frarådes.
Elbasvir/grazoprevir	Ikke undersøgt. Samtidig administration af etravirin med elbasvir/grazoprevir kan reducere koncentrationerne af elbasvir og grazoprevir, hvilket medfører nedsat behandlingsevne for elbasvir/grazoprevir.	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ikke undersøgt. Perikon forventes at reducere plasmakoncentrationen af etravirin.	Kombination frarådes.
HMG-COA-REDUKTASEHÆMMERE		
Atorvastatin 40 mg en gang dagligt	<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 og atorvastatin kan gives i kombination uden dosisjustering, men det kan være nødvendigt at justere atorvastatindosis på basis af det kliniske respons.
Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Ikke undersøgt. Der forventes ingen interaktion mellem <u>pravastatin</u> og etravirin. <u>Lovastatin</u> , <u>rosuvastatin</u> og <u>simvastatin</u> er CYP3A4-substrater, og samtidig indgift med etravirin kan reducere plasmakoncentrationen af HMG-CoA-reduktasehæmmeren. <u>Fluvastatin</u> og <u>rosuvastatin</u> metaboliseres af CYP2C9, og samtidig indgift af etravirin kan øge plasmakoncentrationen af HMG-CoA-reduktasehæmmeren.	Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse HMG-CoA-reduktasehæmmere.
H₂-RECEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg to gange dagligt	<u>etravirin</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE kan indgives sammen med H ₂ -receptorantagonister uden dosisjustering.

IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Ikke undersøgt. Etravirin forventes at reducere plasmakonzentrationen af ciclosporin, sirolimus og tacrolimus.	Forsigtighed tilrådes ved samtidig indgift med systemiske immunsuppressiva, fordi plasmakonzentrationen af ciclosporin, sirolimus og tacrolimus kan blive påvirket ved indgift sammen med INTELENCE.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon individuel dosering 60-130 mg en gang dagligt	<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	Ændringer i metadondosis er ikke påkrævet på baggrund af klinisk status under eller efter perioden med samtidig indgift af INTELENCE.
FOSFODIESTERASE-5-HÆMMERE (PDE5-HÆMMERE)		
Sildenafil 50 mg enkeldosis 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-desmetylsildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Ved samtidig brug af PDE5-hæmmere og INTELENCE kan det være nødvendigt at justere dosis af PDE5-hæmmeren for at opnå den ønskede kliniske effekt.
TROMBOCYTAGGREGATIONSHÆMMENDE MIDLER		
Clopidogrel	<i>In vitro</i> -data viser, at etravirin virker hæmmende på CYP2C19. Det er derfor muligt, at etravirin kan hæmme metabolismen af clopidogrel til dets aktive metabolit gennem tilsvarende CYP2C19-hæmning <i>in vivo</i> . Den kliniske relevans af denne interaktion er ikke påvist.	Som forsigtighedsregel anbefales det at undgå samtidig brug af etravirin og clopidogrel.
PROTONPUMPEHÆMMERE		
Omeprazol 40 mg en gang dagligt	<u>etravirin</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE kan anvendes sammen med protonpumpehæmmere uden dosisjustering.
SELEKTIVE SEROTONINGENOPTAGSHÆMMERE (SSRI)		
Paroxetin 20 mg en gang dagligt	<u>paroxetin</u> AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C _{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) C _{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) C _{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE kan anvendes sammen med paroxetin uden dosisjustering.

^a Sammenligning baseret på historisk kontrol.

^b Studiet blev udført med tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg en gang dagligt

Bemærk: I lægemiddelinteraktionsforsøg blev der anvendt forskellige formuleringer og/eller doser af etravirin, som førte til nogenlunde ens eksponeringer, og interaktioner, som er relevante for den ene formulering, er derfor også relevante for den anden.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

For at definere sikkerheden for fostret skal såvel dyredata som kliniske erfaringer hos gravide kvinder som hovedregel tages i betragtning, når det besluttes at anvende antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv-infektion hos gravide og dermed reducere risikoen for vertikal transmission af hiv til den nyfødte.

Der er set overførsel via placenta hos drægtige rotter, men det vides ikke, om etravirin passerer placenta hos gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Ud fra dyredata er der sandsynligvis ikke risiko for misdannelser hos mennesker. De kliniske data giver ikke anledning til bekymring for sikkerheden, men de er dog ret begrænsede.

Amning

Etravirin udskilles i human mælk.

For at undgå hiv-transmission anbefales det som hovedregel ikke, at mødre inficeret med hiv under nogen omstændigheder ammer deres børn.

Fertilitet

Der findes ingen data om etravirins virkning på fertiliteten hos mennesker. Hos rotter blev der ikke observeret nogen virkning på parring eller fertilitet ved behandling med etravirin (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

INTELENCE påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er ikke udført studier af virkningen af INTELENCE på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hos patienter behandlet med etravirin er der rapporteret bivirkninger såsom søvnighed og svimmelhed. Der skal tages højde for dette ved vurdering af patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste (incidens $\geq 10\%$) bivirkninger uanset sværhedsgrad, der er rapporteret for etravirin, var udslæt, diaré, kvalme og hovedpine. I fase III-studierne forekom behandlingsophør på grund af bivirkninger hos 7,2 % af de patienter, som fik etravirin. Den mest almindelige bivirkning, som førte til ophør, var udslæt.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Bivirkninger, som blev rapporteret hos patienter i behandling med etravirin, opsummeres i tabel 3. Bivirkningerne er anført efter systemorganklasse (SOC) og frekvens. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Frekvenserne defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 3: Bivirkninger observeret med etravirin i kliniske forsøg og ved erfaringer efter markedsføring

Systemorganklasse	Hyppegheds-kategori	Bivirkning
Blod og lymfesystem	almindelig	trombocytopeni, anæmi, reduktion i neutrofiler
	ikke almindelig	reduktion i antallet af hvide blodlegemer
Immunsystemet	almindelig	lægemiddeloverfølsomhed
	ikke almindelig	immunreaktiveringssyndrom
Metabolisme og ernæring	almindelig	diabetes mellitus, hyperglykæmi, hyperkolesterolemie, forhøjet lavdensitetslipoprotein (LDL), hypertriglyceridæmi, hyperlipidæmi, dyslipidæmi, appetitmangel
Psykiatriske forstyrrelser	almindelig	angst, insomni, søvnforstyrrelser
	ikke almindelig	konfusion, desorientering, mareridt, nervøsitet, unormale drømme
Nervesystemet	meget almindelig	hovedpine
	almindelig	perifer neuropati, paræstesier, hypæstesi, amnesi, døsigthed
	ikke almindelig	kramper, synkope, tremor, hypersomni, opmærksomhedsforstyrrelse
Øjne	almindelig	sløret syn
Øre og labyrint	ikke almindelig	vertigo
Hjerte	almindelig	myokardieinfarkt
	ikke almindelig	atrieflimmer, angina pectoris
Vaskulære sygdomme	almindelig	hypertension
	sjældne	hæmorrhagia cerebri ^a
Luftveje, thorax og mediastinum	almindelig	anstrengelsesdyspnø
	ikke almindelig	bronkospasme
Mave-tarm-kanalen	meget almindelig	diaré, kvalme
	almindelig	gastroøsofageal reflux, opkastning, abdominalsmerter, abdominal distension, flatulens, gastritis, obstipation, mundtørhed, stomatitis, forhøjet lipase, forhøjet amylase i blodet
	ikke almindelig	pankreatitis, hæmatemese, kløgning
Lever og galdeveje	almindelig	forhøjet alaninaminotransferase (ALAT), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT)
	ikke almindelig	hepatitis, fedtlever, cytolytisk hepatitis, hepatomegali
Hud og subkutane væv	meget almindelig	udslæt
	almindelig	nattesved, tør hud, prurigo
	ikke almindelig	angioneurotisk ødem ^a , hævelser i ansigtet, hyperhidrose
	sjælden	Stevens-Johnsons syndrom ^a , erytema multiforme ^a
	meget sjælden	toksisk epidermal nekrolyse ^a , DRESS ^b
Nyrer og urinveje	almindelig	nyresvigt, forhøjet kreatinin i blodet

Det reproduktive system og mammae	ikke almindelig	gynækomasti
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	almindelig	træthed
	ikke almindelig	sløvhed

^a Disse bivirkninger blev observeret i andre kliniske forsøg end DUET-1 og DUET-2

^b Disse bivirkninger er identificeret gennem erfaringer med etravirin efter markedsføring

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Udslæt

Udslæt var hyppigst let til moderat, generelt makulært til makulopapulært eller erytematøst, opstod som oftest i anden behandlingsuge og forekom sjældent efter uge 4. uge. Udslæt var for det meste selvbeholdende og forsvandt generelt inden for 1 til 2 uger med fortsat behandling (se pkt. 4.4). Incidensen af udslæt var højere hos kvinder i forhold til mænd i etravirin-gruppen i DUET-forsøgene (udslæt \geq grad 2 blev rapporteret hos 9/60 [15,0 %] kvinder kontra 51/539 [9,5 %] mænd, og behandlingsophør, på grund af udslæt, blev rapporteret hos 3/60 [5,0 %] kvinder kontra 10/539 [1,9 %] mænd) (se pkt. 4.4). Der var ingen kønsmæssig forskel i sværhedsgrad eller behandlingsophør som følge af udslæt. De kliniske data er begrænsede, og en øget risiko for kutane reaktioner hos patienter med NNRTI-associerede kutane reaktioner i anamnesen kan ikke udelukkes (se pkt. 4.4).

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens på tidspunktet for initiering af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskredet hiv-sygdom eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinationsterapi. Frekvensen herfor er ikke kendt (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population (i alderen 1 år til yngre end 18 år)

Sikkerhedsvurderingen for børn og unge er baseret på to enkeltarmede forsøg. PIANO (TMC125-C213) er et fase II-forsøg, hvor 101 antiretroviralt behandlingserfarne hiv-1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 6 år til under 18 år fik INTELENCE i kombination med andre antiretrovirale stoffer. TMC125-C234/IMPAACT P1090 er et fase I/II-forsøg, hvor 26 antiretroviralt behandlingserfarne hiv-1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 1 år til under 6 år fik INTELENCE i kombination med andre antiretrovirale stoffer (se pkt. 5.1).

I PIANO og TMC125-C234/IMPAACT P1090 svarede bivirkningernes hyppighed, art og sværhedsgrad hos pædiatriske patienter til niveauerne observeret hos voksne. I PIANO rapporteredes der hyppigere udslæt hos kvindelige forsøgspersoner end hos mandlige (udslæt \geq grad 2 forekom hos 13/64 [20,3 %] kvinder versus 2/37 [5,4 %] mænd. Seponering på grund af udslæt rapporteredes hos 4/64 [6,3 %] kvinder versus 0/37 [0 %] mænd) (se pkt. 4.4). I de fleste tilfælde var udslættet let til moderat, makulopapulært og optrådte i den anden uge af behandlingen. Udslættet var for det meste selvbeholdende og forsvandt generelt i løbet af 1 uge, hvis behandlingen fortsattes.

I et retrospektivt kohortestudie efter markedsføringen, hvis formål var at dokumentere den langsigtede sikkerhedsprofil for etravirin hos hiv 1-inficerede børn og unge, der fik etravirin sammen med andre

hiv 1-antiretrovirale lægemidler (N = 182), blev der rapporteret Stevens-Johnsons syndrom med højere incidens (1 %) end i kliniske forsøg med voksne (< 0,1 %).

Andre særlige populationer

Patienter, som samtidig er inficeret med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus

I den poolede analyse af DUET-1 og DUET-2 var der tendens til, at incidensen af leverpåvirkning var højere hos de co-inficerede patienter, som blev behandlet med etravirin, end hos co-inficerede patienter i placebogruppen. INTELENCE bør anvendes med forsigtighed til disse patienter (se også pkt. 4.4 og 5.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen oplysninger om symptomatisk overdosering med etravirin, men det er muligt, at de hyppigste bivirkninger med etravirin, dvs. udslæt, diarré, kvalme og hovedpine, i så fald ville være de mest almindelige symptomer. Der findes ingen specifik antidot mod overdosering af etravirin. Behandling af overdosering med INTELENCE består af generelle understøttende foranstaltninger, herunder monitorering af vitale tegn og observation af klinisk status. Eftersom etravirin er stærkt proteinbundet, er det usandsynligt, at dialyse kan medføre signifikant eliminering af det aktive stof.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, non-nukleosid revers transkriptasehæmmere, ATC-kode: J05AG04.

Virkningsmekanisme

Etravirin er en non-nukleosid revers transkriptasehæmmer (NNRTI) af humant immundefektvirus type 1 (hiv-1). Etravirin binder direkte til revers transkriptase (RT) og blokerer de RNA- og DNA-afhængige DNA-polymeraseaktiviteter ved at forstyrre enzymets katalytiske center.

Antiviral *in vitro*-aktivitet

Etravirin udviser aktivitet mod vild-type hiv-1 i T-cellelinjer og primære celler med mediane EC₅₀-værdier på 0,9-5,5 nM. Etravirin udviser aktivitet mod hiv-1 gruppe M (undertype A, B, C, D, E, F og G) og hiv-1 gruppe O primære isolater med EC₅₀-værdier på henholdsvis 0,3-1,7 nM og 11,5-21,7 nM. Selvom etravirin udviser *in vitro*-aktivitet mod vild-type hiv-2 med mediane EC₅₀-værdier på 5,7-7,2 µM, anbefales det ikke at behandle hiv-2-infektion med etravirin i mangel af kliniske data. Etravirin fastholder aktiviteten mod hiv-1-virusstammer, som er resistente over for nukleosid revers transkriptase- og/eller proteasehæmmere. Endvidere udviser etravirin en fold-ændring (FC) i EC₅₀-værdier ≤ 3 mod 60 % af 6.171 NNRTI-resistente kliniske isolater.

Resistens

Effekten af etravirin i relation til NNRTI-resistens ved baseline er hovedsageligt blevet analyseret ved etravirin i kombination med darunavir/ritonavir (DUET-1 og DUET-2). Boostede proteasehæmmere, såsom darunavir/ritonavir, udviser en højere resistensbarriere sammenlignet med andre klasser af antiretrovirale lægemidler. Grænseværdierne for nedsat virkning af etravirin (> 2 etravirin-associerede mutationer ved baseline, se afsnittet om kliniske resultater) er gældende, når etravirin gives i kombination med en boostet proteasehæmmer. Dette grænseværdi er muligvis lavere ved antiretroviral kombinationsterapi, som ikke inkluderer en boostet proteasehæmmer.

I fase III-forsøgene DUET-1 og DUET-2 var de mutationer, som oftest blev udviklet hos patienter med virologisk svigt over for etravirin-regimet V108I, V179F, V179I, Y181C og Y181I, som normalt opstod sammen med flere andre NNRTI-resistensassocierede mutationer (RAM). I samtlige andre forsøg med etravirin til hiv-1-inficerede patienter var følgende mutationer de mest almindelige: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C og H221Y.

Krydsresistens

Efter virologisk svigt af et etravirinregime bør patienterne ikke behandles med efavirenz og/eller nevirapin.

Klinisk virkning og sikkerhed

Behandlingserfarne voksne patienter

Pivotalt forsøg

Evidensen for effekten af etravirin er baseret på 48 ugers-data fra de to fase III-forsøg, DUET-1 og DUET-2. Disse forsøg har identisk design, og virkningen af etravirin var sammenlignelig i de to forsøg. Resultaterne nedenfor er poolede data fra de to forsøg.

Forsøgs karakteristika

- Design: randomiseret (1:1), dobbeltblindet, placebokontrolleret.
- Behandling: etravirin over for placebo ud over et baggrundsregime (BR) bestående af darunavir/ritonavir (DRV/rtv), investigatorvalgte N(t)RTI-midler og valgfri enfuvirtid (ENF).
- Primære inklusionskriterier:
 - hiv-1-virusmængde i plasma > 5.000 hiv-1 RNA kopier/ml ved screening
 - Én eller flere NNRTI-resistensassocierede mutationer ved screening eller fra tidligere genotypeanalyse (dvs. arkiveret resistens)
 - Tre eller flere primære proteasehæmmermutationer ved screening
 - Stabilt antiretroviralt regime i de sidste 8 uger.
- Stratificering: Randomiseringen blev stratificeret efter beregnet brug af ENF i baggrundsregimet (BR), tidligere brug af darunavir og virusbelastningen ved screening.
- Virologisk respons blev defineret som opnåelse af bekræftet udetekterbar virusmængde (< 50 hiv-1 RNA kopier/ml).

Oversigt over effektresultater

Tabel 4: Poolede 48 ugers-data fra DUET-1 og DUET-2

	Etravirin + BR N = 599	Placebo + BR N = 604	Behandlingsforskel (95 % CI)
<i>Baselinekarakteristika</i>			
Median hiv-1 RNA i plasma	4,8 log ₁₀ kopier/ml	4,8 log ₁₀ kopier/ml	
Mediant CD4-celletal	99 x 10 ⁶ celler/l	109 x 10 ⁶ celler/l	
<i>Resultater</i>			
Bekræftet udetekterbar virusmængde (< 50 hiv-1 RNA kopier/ml) ^a n (%)			

I alt	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 gennemsnitlig ændring fra baseline (log ₁₀ kopier/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c
CD4-celletal gennemsnitlig ændring fra baseline (x 10 ⁶ /l) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Enhver AIDS-definerende sygdom og/eller død n (%)	35 (5,8 %)	59 (9,8 %)	-3,9 % (-6,9 %; -0,9 %) ^c

^a Imputeringer i henhold til TLOVR-algoritmen (TLOVR = tid til tab af virologisk respons).

^b Imputering af manglende gennemførelse svarer til svigt.

^c Behandlingsforskelle er baseret på mindste kvadraters gennemsnit (Least Square Means) fra en ANCOVA-model, som inkluderer stratificeringsfaktorer. P-værdi < 0,0001 for gennemsnitlig reduktion i hiv-1 RNA. P-værdi = 0,0006 for gennemsnitlig ændring i CD4-celletal.

^d Konfidensinterval for observeret forskel i responsrater. P-værdi < 0,0001 fra logistisk regressionsmodel, som inkluderer stratificeringsfaktorer.

^e Konfidensinterval for observeret forskel i responsrater. P-værdi = 0,0408.

^f Konfidensinterval for observeret forskel i responsrater. P-værdi fra CMH-test, der kontrollerer for stratificeringsfaktorer = 0,0199 for *de novo*, og < 0,0001 for ikke *de novo*.

Eftersom der var en signifikant interaktionseffekt mellem behandlingen og ENF, blev den primære analyse udført for to ENF-strata (patienter, som igen brugte eller ikke brugte ENF, over for patienter, som brugte ENF *de novo*). Resultaterne fra uge 48 af den poolede analyse af DUET-1 og DUET-2 viser, at etravirin-gruppen var placebogruppen overlegen, uanset om ENF blev brugt *de novo* (p = 0,0199) eller ej (p < 0,0001). Resultaterne af denne analyse (data i uge 48) efter ENF-stratum vises i tabel 4.

Signifikant færre patienter i etravirin-gruppen nåede et klinisk endpoint (AIDS-defineret sygdom og/eller død) sammenlignet med placebogruppen (p = 0,0408).

En undergruppeanalyse af det virologiske respons (defineret som en virusmængde på < 50 hiv-1 RNA kopier/ml) i uge 48 efter virusmængde ved baseline og CD4-celletal ved baseline (poolede DUET-data) vises i tabel 5.

Tabel 5: Poolede data fra DUET-1 og DUET-2

Undergrupper	Andel af patienter med hiv-1 RNA < 50 kopier/ml i uge 48	
	Etravirin + BR N = 599	Placebo + BR N = 604
hiv-1 RNA ved baseline		
< 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 %
CD4-celletal (x 10 ⁶ /l) ved baseline		
< 50	45,1 %	21,5 %
≥ 50 og < 200	65,4 %	47,6 %
≥ 200 og < 350	73,9 %	52,0 %
≥ 350	72,4 %	50,8 %

Bemærk: Imputeringer i henhold til TLOVR-algoritmen (TLOVR = tid til tab af virologisk respons).

Analyse af genotype eller fænotype og virologisk resultat ved baseline

I DUET-1 og DUET-2 var forekomsten ved baseline af tre eller flere af følgende mutationer: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A og G190S (etravirin-resistensassocierede mutationer) forbundet med nedsat virologisk respons på etravirin (se tabel 6). Disse individuelle mutationer opstod ved tilstedeværelse af andre NNRTI-resistensassocierede mutationer. V179F forekom aldrig uden Y181C.

Konklusionerne vedrørende relevansen af bestemte mutationer eller mutationsmønstre kan ændres, når der fremkommer yderligere oplysninger, og det anbefales altid at konsultere de aktuelle fortolkningssystemer ved analyse af testresultater for resistens.

Tabel 6: Andel af patienter med < 50 hiv-1 RNA kopier/ml i uge 48 efter baselineantal af etravirin-resistensassocierede mutationer i den ekskluderede population bestående af patienter uden virologisk svigt i poolede data fra DUET-1 og DUET-2

Antal etravirin-resistensassocierede mutationer* ved baseline	Etraviringsgrupper N = 549	
	Brugte igen/brugte ikke ENF	<i>de novo</i> ENF
Alle	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	
Alle områder	37,1 % (147/396)	64,1 % (93/145)

* Etravirin-resistensassocierede mutationer = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S
Bemærk: Alle patienter i DUET-forsøgene modtog et baggrundsregime bestående af darunavir/rtv, investigatorvalgte NRTI-midler og valgfri enfuvirtid.

K103N som eneste mutation var den mest prævalente NNRTI-mutation i DUET-1 og DUET-2 ved baseline og blev ikke identificeret som en etravirin-resistensassocieret mutation. Ydermere påvirkede tilstedeværelsen af denne mutation alene ikke responset i etravirin-gruppen. Der kræves yderligere data for at vurdere indflydelsen fra K103N i forbindelse med mutationer ved andre NNRTI'er.

Data fra DUET-forsøgene tyder på, at fold-ændringen (FC) i EC₅₀ over for etravirin ved baseline var en prædiktiv faktor for virologisk resultat med gradvist reduceret respons observeret over FC 3 og FC 13.

FC-undergrupperne er baseret på de udvalgte patientpopulationer i DUET-1 og DUET-2 og er ikke beregnet til at repræsentere definitive kliniske grænseværdier for følsomhed over for etravirin.

Eksplorativ "head to head"-sammenligning med proteasehæmmer (PI) hos PI-naive patienter (forsøg TMC125-C227)

TMC125-C227 var et eksplorativt, randomiseret, aktivt kontrolleret åbent forsøg, som havde til formål at undersøge effekten og sikkerheden af etravirin i et behandlingsregime, som ikke er godkendt under den aktuelle indikation. I TMC125-C227-forsøget blev etravirin (N = 59) indgivet sammen med to investigatorvalgte NRTI-midler (dvs. uden en ritonavir-boostet PI) og sammenlignet med en investigatorvalgt kombination af én PI med to NRTI-midler (N = 57). Forsøgspopulationen omfattede PI-naive, NNRTI-erfarne patienter med evidens for NNRTI-resistens.

I uge 12 var det virologiske respons større i PI-kontrolgruppen (-2,2 log₁₀ kopier/ml fra baseline, n = 53) end i etravirin-gruppen (-1,4 log₁₀ kopier/ml fra baseline, n = 40). Denne forskel mellem behandlingsgrupperne var statistisk signifikant.

På baggrund af disse forsøgsresultater bør etravirin ikke bruges i kombination alene med N(t)RTI-midler til patienter, som har oplevet virologisk svigt med et NNRTI- og N(t)RTI-regime.

Pædiatrisk population

Behandlingerfarne pædiatriske patienter (i alderen 6 år til yngre end 18 år)

PIANO er et fase II-forsøg med en enkelt gruppe til evaluering af farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af etravirin hos 101 antiretroviralt behandlingserfarne pædiatriske patienter med hiv-1-infektion i alderen 6 år til yngre end 18 år og med en legemsvægt på mindst 16 kg. I studiet indgik patienter, der var i stabil antiretroviral behandling, men med virologisk svigt, og som havde en bekræftet virusbyrde i plasma på ≥ 500 hiv-1 RNA kopier/ml. Det var et krav, at virussen udviste følsomhed over for etravirin ved screeningen.

Median hiv-1 RNA i plasma ved baseline var $3,9 \log_{10}$ kopier/ml, og median CD4-celletal var 385×10^6 celler/l.

Tabel 7: Virologisk respons (ITT - TLOVR), ændringer fra baseline i \log_{10} virusbyrde (NC = F) og ændringer fra baseline i CD4 som procent og celletal (NC = F) i uge 24 i TMC125-C213-studiet og de poolede DUET-studier

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	Poolede DUET- studier ≥ 18 år ETR N = 599
Virologiske parametre				
Virusbyrde < 50 kopier/ml i uge 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Virusbyrde < 400 kopier/ml i uge 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
$\geq 1 \log_{10}$ fald fra baseline i uge 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Ændring fra baseline i \log_{10} virusbyrde (kopier/ml) i uge 24, gennemsnit (SE) og median (interval)	-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				
Ændring fra baseline i CD4-celletal ($\times 10^6$ cells/l), gennemsnit (SE) og median (interval)	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)
Ændring fra baseline i CD4-celletal (%), median (interval)	4 % (-9; 20)	3 % (-4; 14)	4 % (-9; 20)	3 % (-7; 23)

N = antal forsøgspersoner med ; n = antal observationer.

I uge 48 havde 53,5 % af alle pædiatriske patienter en bekræftet ikke-detekterbar virusbyrde på < 50 hiv-1 RNA kopier/ml i henhold til TLOVR-algoritmen. Andelen af pædiatriske patienter med < 400 hiv-1 RNA kopier/ml var 63,4 %. Den gennemsnitlige ændring i hiv-1 RNA i plasma fra baseline til uge 48 var $-1,53 \log_{10}$ kopier/ml, og den gennemsnitlige stigning i CD4-celletal fra baseline var 156×10^6 celler/l.

Behandlingerfarne pædiatriske patienter (1 år til under 6 år)

TMC125-C234/IMPAACT P1090 er et fase I/II-forsøg til evaluering af farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af INTELENCE hos 20 antiretroviralt behandlingserfarne, pædiatriske hiv-1-inficerede patienter i alderen 2 år til yngre end 6 år (kohorte I) og 6 antiretroviralt behandlingserfarne, pædiatriske hiv-1-inficerede patienter i alderen 1 år til yngre end 2 år (kohorte II). Ingen patienter er blevet indskrevet i kohorte III (≥ 2 måneder til < 1 år). I studiet indgik patienter i

antiretroviral behandling med virologisk svigt i mindst 8 uger eller med afbrudt behandling i mindst 4 uger og tidligere antiretroviral behandling med virologisk svigt, som havde en bekræftet virusbyrde i plasma på over 1.000 hiv-1 RNA kopier/ml, og for hvem der ikke var evidens for fænotyperesistens mod etravirin ved screening.

Tabel 8 indeholder en oversigt over resultaterne af virologisk respons for studiet TMC125-C234/IMPAACT P1090.

Tabel 8: Virologisk respons (ITT-FDA Snapshot*) ved uge 48 i studiet TMC125-C234/IMPAACT P1090

	Kohorte I ≥ 2 til < 6 år (N = 20)	Kohorte II ≥ 1 til < 2 år (N = 6)
Baseline		
Hiv-1 RNA i plasma	4,4 log ₁₀ kopier/ml	4,4 log ₁₀ kopier/ml
Mediant CD4+-celletal Median baseline CD4+ procent	817,5 × 10 ⁶ celler/l (27,6 %)	1.491,5 × 10 ⁶ celler/l (26,9 %)
Uge 48		
Virologisk respons (virusbyrde i plasma < 400 hiv-1 RNA kopier/ml)	16/20 (80,0 %)	1/6 (16,7 %)
Median ændring i hiv-1 RNA i plasma fra baseline til uge 48	-2,31 log ₁₀ kopier/ml	-0,665 log ₁₀ kopier/ml
Median ændring i CD4+ fra baseline	298,5 × 10 ⁶ celler/l (5,15 %)	0 × 10 ⁶ celler/l (-2,2 %)

N=antal forsøgspersoner pr. behandlingsgruppe.

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

Undergruppeanalyser viste, at det virologiske respons for forsøgspersoner i alderen 2 år til yngre end 6 år [hiv RNA < 400 kopier/ml] var 100,0 % [6/6] for personer, som sank etravirin-tabletten hel, 100 % [4/4] for personer, som fik en kombination af etravirin opslemmet i væske og hele etravirin-tabletter, og 60 % [6/10] for personer, som tog etravirin opslemmet i væske. Af de 4 forsøgspersoner, som ikke udviste virologisk respons, og som tog etravirin opslemmet i væske, udviste 3 virologisk svigt og havde adhærenceproblemer, og en enkelt seponerede behandlingen inden uge 48 af sikkerhedsgrunde.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med INTELENCE i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved infektion med humant immundefektvirus i den godkendte indikation i henhold til afgørelsen i den pædiatriske undersøgelsesplan (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Graviditet og post partum

Et studie, der evaluerede etravirin (200 mg to gange dagligt) i kombination med andre antiretrovirale lægemidler hos 15 gravide kvinder i andet og tredje trimester af graviditeten samt *post partum*, viste, at eksponering for total-etravirin generelt var højere under graviditet i forhold til *post partum*. Dette galdt i mindre udstrækning for eksponering for ubunden etravirin (se pkt. 5.2). Der var ingen nye klinisk relevante sikkerhedsfund hos mødre eller nyfødte i dette forsøg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Etravirins farmakokinetiske egenskaber er blevet evalueret hos raske voksne forsøgspersoner og hos voksne og pædiatriske behandlingserfarne hiv-1 inficerede patienter. Eksponeringen for etravirin var lavere (35-50 %) hos de hiv-1 inficerede patienter end hos de raske forsøgspersoner.

Tabel 9: Populationsfarmakokinetiske estimater af etravirin 200 mg to gange dagligt hos voksne forsøgspersoner med hiv-1-infektion (integrerede data fra uge 48 i fase III-studier)*

Parameter	Etravirin 200 mg to gange dagligt N = 575
AUC _{12h} (ng•h/ml)	
Geometrisk gennemsnitsratio ± standardafvigelse	4.522 ± 4.710
Median (interval)	4.380 (458 – 59.084)
C _{0h} (ng/ml)	
Geometrisk gennemsnitsratio ± standardafvigelse	297 ± 391
Median (interval)	298 (2 – 4.852)

* Alle forsøgspersoner med hiv-1-infektion, der indgik i kliniske fase III-studier, fik darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt som led i deres baggrundsregime. Derfor forklarer tabellens estimater af etravirins farmakokinetiske parametre de reduktioner i parametrene, der skyldes samtidig administration af etravirin og darunavir/ritonavir. Bemærk: Median EC₅₀ justeret for proteinbinding for MT4-celler inficeret med hiv-1-IIIB *in vitro* = 4 ng/ml.

Absorption

Etravirin er ikke tilgængelig i en intravenøs formulering, hvorfor den absolutte biotilgængelighed ikke kendes. Efter peroral indgift sammen med mad opnås den maksimale plasmakoncentration af etravirin normalt inden for 4 timer.

Hos raske forsøgspersoner påvirkes absorptionen af etravirin ikke af samtidig indgift af oral ranitidin eller omeprazol, som er kendt for at øge den gastriske pH-værdi.

Fødevarers virkning på absorptionen

Den systemiske eksponering (AUC) for etravirin blev reduceret med ca. 50 %, når etravirin blev indgivet i fastende tilstand sammenlignet med indgift efter et måltid. INTELENCE bør derfor indtages efter et måltid.

Fordeling

Etravirin er ca. 99,9 % bundet til plasmaproteiner, primært til albumin (99,6 %) og α_1 -syre-glykoprotein (97,66-99,02 %) *in vitro*. Fordelingen af etravirin i andre kompartmenter end plasma (f.eks. cerebrospinalvæske, genitalsekreter) er ikke evalueret hos mennesker.

Biotransformation

In vitro-forsøg med humane levermikrosomer indikerer, at etravirin primært gennemgår oxidativ metabolisme via det hepatiske CYP-system (CYP3A) og i mindre grad via CYP2C-familien, efterfulgt af glukuronidering.

Elimination

Efter indgift af en radioaktivt mærket ¹⁴C-etravirindosis kunne 93,7 % og 1,2 % af den indgivne ¹⁴C-etravirindosis genfindes i henholdsvis fæces og urin. 81,2-86,4 % af den indgivne dosis fandtes uforandret i fæces. Uforandret etravirin i fæces er sandsynligvis uabsorberet lægemiddel. Uforandret etravirin blev ikke påvist i urin. Etravirins terminale elimineringshalveringstid var ca. 30-40 timer.

Særlige populationer

Pædiatrisk population (i alderen 1 år til yngre end 18 år)

Etravirins farmakokinetik hos 122 behandlingserfarne hiv-1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 1 år til yngre end 18 år viste, at de administrerede vægtbaserede doseringer resulterede i en eksponering for etravirin, der var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik etravirin 200 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2 og 5.2). De populationsfarmakokinetiske estimater for etravirins AUC_{12h} og C_{0h} fremgår af tabellen nedenfor.

Tabel 10: Farmakokinetiske parametre for etravirin hos behandlingserfarne hiv-1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 1 år til yngre end 18 år [TMC125-C234/IMPAACT P1090 [48-ugers analyse, intensiv PK] og PIANO [48-ugers analyse populations-PK)]

Aldersinterval (år)	≥ 1 år til < 2 år (kohorte II)	≥ 2 år til < 6 år (kohorte I)	6 år til < 18 år
Parameter	Etravirin N = 6	Etravirin N = 15	Etravirin N = 101
AUC _{12h} (ng•h/ml)			
Geometrisk gennemsnitsratio ± standardafvigelse	3.328 ± 3.138	3.824 ± 3.613	3.729 ± 4.305
Median (interval)	3.390 (1.148 – 9.989)	3.709 (1.221 – 12.999)	4.560 (62 - 28.865)
C _{0h} (ng/ml)			
Geometrisk gennemsnitsratio ± standardafvigelse	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
Median (interval)	147 (0 ^a - 503)	180 (54 - 908)	287 (2 - 2.276)

^a Én forsøgsperson i kohorte II havde etravirin-koncentrationer inden dosis under detektionsgrænsen ved intensiv PK-besøget.

Eldre

En farmakokinetisk populationsanalyse af hiv-inficerede patienter har vist, at etravirins farmakokinetiske egenskaber ikke er væsentligt forskellige i den evaluerede aldersgruppe (18-77 år), hvor seks patienter var 65 år eller derover (se pkt. 4.2 og 4.4).

Køn

Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske kønsforskelle mellem mænd og kvinder. Antallet af kvinder i forsøgene er begrænset.

Race

En farmakokinetisk populationsanalyse af hiv-inficerede patienter viser ingen synlig forskel i eksponeringen for etravirin mellem kaukasiske, latinamerikanske og sorte forsøgspersoner. De farmakokinetiske egenskaber er ikke evalueret tilstrækkeligt hos andre racer.

Nedsat leverfunktion

Etravirin metaboliseres og elimineres primært af leveren. I et forsøg blev otte patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A) sammenlignet med otte matchede kontrolforsøgspersoner, og otte patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) blev sammenlignet med otte matchede kontrolforsøgspersoner ved gentagne doseringer. Farmakokinetikken af etravirin ændredes ikke hos hverken patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Ubundne koncentrationer er dog ikke vurderet. Der kan muligvis forventes øget ubunden eksponering. Der anbefales ingen dosisjustering, men forsigtighed tilrådes hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. INTELENCE er ikke undersøgt til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) og bør derfor ikke anvendes (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus

Den farmakokinetiske populationsanalyse i DUET-1 og DUET-2 viste nedsat clearance (som potentielt kan føre til øget eksponering og ændring af sikkerhedsprofilen) af etravirin hos hiv-1 inficerede patienter, som samtidig var inficeret med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus. I betragtning af de begrænsede tilgængelige data vedrørende samtidig infektion med hepatitis B og/eller C bør der udvises særlig forsigtighed, når INTELENCE gives til disse patienter (se pkt. 4.4 og 4.8).

Nedsat nyrefunktion

Etravirins farmakokinetiske egenskaber er ikke undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens. Resultater fra et massebalanceforsøg med radioaktivt mærket ¹⁴C-etravirin viste, at < 1,2 % af den

indgivne etravirindosis udskilles med urinen. Der blev ikke påvist uforandret lægemiddel i urinen, så indvirkningen af nedsat nyrefunktion på elimineringen af etravirin forventes at være minimal. Eftersom etravirin er stærkt bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at stoffet vil kunne fjernes i væsentlig grad ved hæmodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.2).

Graviditet og post partum

Studiet TMC114HIV3015 evaluerede 200 mg etravirin to gange dagligt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler hos 15 gravide kvinder i andet og tredje trimester af graviditeten og *post partum*. Eksponering for total-etravirin efter indtagelse af 200 mg etravirin to gange dagligt som del af et antiretroviralt regime var generelt højere under graviditet i forhold til *post partum* (se tabel 11). Forskellene var mindre udtalte for eksponering for ubundet etravirin. Hos kvinder, der fik 200 mg etravirin to gange dagligt, blev der observeret højere middelværdier for C_{max} , AUC_{12t} og C_{min} under graviditeten i forhold til *post partum*. I andet og tredje trimester af graviditeten var middelværdierne for disse parametre sammenlignelige.

Tabel 11: Farmakokinetiske resultater for total-etravirin efter administration af 200 mg etravirin to gange dagligt som del af et antiretroviralt regime i andet og tredje trimester af graviditeten og *post partum*.

Farmakokinetik for etravirin Middel ± SD (median)	200 mg etravirin to gange dagligt <i>post partum</i> N = 10	200 mg etravirin to gange dagligt i andet trimester N = 13	200 mg etravirin to gange dagligt i tredje 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_{12t} , t*ng/ml	5004 ± 2521 (5246)	6617 ± 2766 (6836)	6846 ± 1482 (6028)

^a n = 9 for AUC_{12t}

Hver forsøgsperson var sin egen kontrolperson, og ved intraindividuel sammenligning var C_{min} , C_{max} og AUC_{12t} for total-etravirin hhv. 1,2, 1,4 og 1,4 gange højere i andet trimester i graviditeten i forhold til *post partum* og hhv. 1,1, 1,4 og 1,2 gange højere i tredje trimester i graviditeten i forhold til *post partum*.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er udført toksikologiske dyreforsøg med etravirin på mus, rotter, kaniner og hunde. Hos mus var de identificerede primære målorganer leveren og koagulationssystemet. Hæmoragisk kardiomyopati blev kun observeret hos mus af hankøn og blev betragtet som sekundær til svær koagulopati medieret via vitamin K-processen. Hos rotter var de identificerede primære målorganer leveren, skjoldbruskkirtlen og koagulationssystemet. Eksponeringen hos mus svarede til eksponeringen hos mennesker, mens den hos rotter lå under den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis. Hos hunde blev der observeret ændringer i lever og galdeblære ved eksponeringer, som var ca. 8 gange højere end den eksponering, som observeres hos mennesker ved den anbefalede dosis (200 mg 2 gange dagligt).

I et forsøg med rotter var der ingen effekt på parring eller fertilitet ved eksponeringsniveauer svarende til eksponeringsniveauer hos mennesker ved den klinisk anbefalede dosis. Der var ingen teratogenicitet med etravirin hos rotter eller kaniner ved eksponeringer svarende til eksponeringsniveauer hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis. Etravirin havde ingen effekt på afkommets udvikling under amning eller efter afvænning ved eksponeringsniveauer hos mødre, som svarede til dem, som observeres ved den anbefalede kliniske dosis.

Etravirin havde ingen karcinogen virkning hos rotter og hanmus. Der blev observeret en stigning i tilfælde af hepatocellulære adenomer og carcinomer i hunmus. De hepatocellulære observationer i hunmus anses generelt for værende specifikke for gnavere forbundet med leverenzyminduktion og er af begrænset betydning for mennesker. Den systemiske eksponering (baseret på AUC) med etravirin ved de højeste afprøvede doser var 0,6 gange (for mus) og mellem 0,2 og 0,7 gange (for rotter) i

forhold til den, der blev observeret hos mennesker ved den anbefalede terapeutiske dosis (200 mg 2 gange dagligt).

In vitro- og *in vivo*-forsøg med etravirin har ikke vist evidens for mutagent potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

INTELENCE 25 mg tabletter

Hypromellose
Mikrokrystallinsk cellulose
Kolloid vandfri silica
Croscarmellosematrium
Magnesiumstearat
Lactosemonohydrat

INTELENCE 100 mg tabletter

Hypromellose
Mikrokrystallinsk cellulose
Kolloid vandfri silica
Croscarmellosematrium
Magnesiumstearat
Lactosemonohydrat

INTELENCE 200 mg tabletter

Hypromellose
Silicificeret mikrokrystallinsk cellulose
Mikrokrystallinsk cellulose
Kolloid vandfri silica
Croscarmellosematrium
Magnesiumstearat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

INTELENCE 25 mg tabletter

2 år.
8 uger efter åbning af beholderen.

INTELENCE 100 mg tabletter

2 år

INTELENCE 200 mg tabletter

2 år.
6 uger efter åbning af beholderen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar i den originale beholder og hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt. Fjern ikke tørremidlet.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

INTELENCE 25 mg tabletter

Beholderen er en plastikbeholder af højdensitetspolyethylen (HDPE), som indeholder 120 tabletter og to poser med tørremiddel og er forsynet med et børnesikret låg af polypropylen (PP). Hver æske indeholder én beholder.

INTELENCE 100 mg tabletter

Beholderen er en plastikbeholder af højdensitetspolyethylen (HDPE), som indeholder 120 tabletter og tre poser med tørremiddel og er forsynet med et børnesikret låg af polypropylen (PP). Hver æske indeholder én beholder.

INTELENCE 200 mg tabletter

Beholderen er en plastikbeholder af højdensitetspolyethylen (HDPE), som indeholder 60 tabletter og tre poser med tørremiddel og er forsynet med et børnesikret låg af polypropylen (PP). Hver æske indeholder én beholder.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Patienter, som ikke er i stand til at synke tabletten/tabletterne hele, kan opslemme tabletten/tabletterne i et glas vand. Patienten bør vejledes i at gøre som følger:

- læg tabletten/tabletterne i 5 ml (1 teske) vand, eller mindst nok til at medicinen dækkes
- rør godt rundt i vandet, indtil blandingen har et mælkeagtigt udseende
- tilsæt evt. mere vand, eller tilsæt i stedet appelsinjuice eller mælk (patienten bør ikke lægge tabletterne i appelsinjuice eller mælk uden først at tilsætte vand)
- drik med det samme
- skyl glasset grundigt flere gange med vand, appelsinjuice eller mælk, og drik al skyllevandet hver gang for at sikre, at hele dosen indtages.

INTELENCE tablet/tabletter opslemmet i væske skal tages inden andre antiretrovirale væsker, som skal tages på samme tidspunkt.

Patienten og omsorgspersonen skal instrueres i at kontakte den ordinerende læge, hvis patienten ikke kan synke hele dosen opslemmet i væske (se pkt. 4.4).

Undgå brug af varme drikke (> 40 °C) eller drikke med kulsyre.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. august 2008

Dato for seneste fornyelse: 23. august 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

04/2020

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.