

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

INTELENCE 25 mg tabletter

Varje tablett innehåller 25 mg etravirin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 40 mg laktos (som monohydrat).

Varje tablett innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) och är näst intill natriumfri.

INTELENCE 100 mg tabletter

Varje tablett innehåller 100 mg etravirin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 160 mg laktos (som monohydrat).

Varje tablett innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) och är näst intill natriumfri.

INTELENCE 200 mg tabletter

Varje tablett innehåller 200 mg etravirin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) och är näst intill natriumfri.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

INTELENCE 25 mg tabletter

Tablett

Vit till benvit oval tablett med brytskåra med "TMC" präglad på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

INTELENCE 100 mg tabletter

Tablett

Vit till benvit oval tablett med "T125" präglad på ena sidan och "100" på den andra sidan.

INTELENCE 200 mg tabletter

Tablett

Vit till benvit, bikonvex, avlång tablett med "T200" präglad på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

INTELENCE, i kombination med en boostrad proteashämmare och andra antiretrovirala läkemedel, är indicerat för behandling av infektion med humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1) hos vuxna patienter med antiretroviral behandlingserfarenhet och hos pediatrika patienter från 2 års ålder med antiretroviral behandlingserfarenhet (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

Dosering

INTELENCE ska alltid ges i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Vuxna

Den rekommenderade dosen av etravirin för vuxna är 200 mg (en 200 mg tablett eller två 100 mg tabletter) att intas oralt två gånger dagligen efter måltid (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population (2 år upp till och med 17 års ålder)

Den rekommenderade dosen av etravirin för pediatrika patienter (2 år upp till och med 17 års ålder och som väger minst 10 kg) baseras på kroppsvikt (se tabell nedan). INTELENCE tablett(er) ska intas oralt efter en måltid (se avsnitt 5.2).

Tabell 1: Rekommenderad dos av etravirin för pediatrika patienter från 2 år upp till och med 17 års ålder

Kroppsvikt	Dos	Tabletter
≥ 10 till < 20 kg	100 mg två gånger dagligen	4 x 25 mg tabletter två gånger dagligen eller en 100 mg tablett två gånger dagligen
≥ 20 till < 25 kg	125 mg två gånger dagligen	5 x 25 mg tabletter två gånger dagligen eller en 100 mg tablett och en 25 mg tablett två gånger dagligen
≥ 25 till < 30 kg	150 mg två gånger dagligen	6 x 25 mg tabletter två gånger dagligen eller en 100 mg tablett och 2 x 25 mg tabletter två gånger dagligen
≥ 30 kg	200 mg två gånger dagligen	8 x 25 mg tabletter två gånger dagligen eller 2 x 100 mg tabletter två gånger dagligen eller en 200 mg tablett två gånger dagligen

Missad dos

Om en patient missat att ta en dos av INTELENCE, och det gått mindre än 6 timmar sedan den normalt skulle ha tagits, ska patienten ta dosen så snart som möjligt efter en måltid och därefter ta nästa dos vid den ordinarie tidpunkten. Om en patient missat att ta en dos, och det gått mer än 6 timmar sedan den normalt skulle ha tagits, ska patienten inte ta den missade dosen utan bara fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

Om en patient kräks inom 4 timmar efter att ha tagit läkemedlet, ska ytterligare en dos INTELENCE tas så snart som möjligt efter en måltid. Om en patient kräks mer än 4 timmar efter att ha tagit läkemedlet, behöver patienten inte ta en ny dos förrän vid nästa ordinarie tidpunkt.

Äldre

Informationen gällande användning av INTELENCE till patienter > 65 år är begränsad (se avsnitt 5.2), varför försiktighet ska iakttas för denna population.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering föreslås för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A eller B); INTELENCE ska användas med försiktighet till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Farmakokinetiken för etravirin har inte studerats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Därför rekommenderas inte INTELENCE till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population (under 2 år)

INTELENCE ska inte användas till barn under 2 år. Tillgängliga data avseende användning till barn mellan 1–2 år beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, nytta har inte bedömts uppväga riskerna för denna åldersgrupp. Inga data finns tillgängliga för barn under 1 år.

Administreringssätt

Oral användning.

Patienter ska bli instruerade att svälja tablett/tabletterna hela tillsammans med vätska såsom vatten. Patienter som inte kan svälja tablett (tabletterna) hela kan lösa upp den (dem) i ett glas vatten (se avsnitt 4.4).

Anvisningar om upplösning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med elbasvir/grazoprevir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

För optimal verkan ska INTELENCE kombineras med andra antiretrovirala medel som uppvisar aktivitet mot patientens virus (se avsnitt 5.1).

Minskat virologiskt svar på etravirin observerades hos patienter med virusstammar innehållande 3 eller fler av följande mutationer: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V och G190A/S (se avsnitt 5.1).

Slutsatser i fråga om relevansen av särskilda mutationer eller mutationsmönster kan förändras när nya data tillkommer, och det rekommenderas att man alltid använder sig av aktuella tolkningssystem för att analysera resultaten av resistenstest.

Inga data utöver läkemedelsinteraktionsdata (se avsnitt 4.5) finns att tillgå när etravirin kombineras med raltegravir eller maravirok.

Svåra hud- och överkänslighetsreaktioner

Svåra hudbiverkningar har rapporterats vid användning av etravirin. I kliniska prövningar har Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme rapporterats i sällsynta fall (< 0,1 %). Behandlingen med INTELENCE ska avbrytas om en allvarlig hudreaktion utvecklas.

Kliniska data är begränsade och en ökad risk för hudreaktioner kan inte uteslutas hos patienter som tidigare haft NNRTI-associerade hudreaktioner. Försiktighet ska iaktas i fråga om sådana patienter, i synnerhet om de tidigare har haft en allvarlig hudbiverkan.

Fall med svåra överkänslighetssyndrom, inklusive DRESS (läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom) och TEN (toxisk epidermal nekrolys), ibland dödliga, har rapporterats vid användning av etravirin (se avsnitt 4.8). DRESS-syndromet kännetecknas av utslag, feber, eosinofili och systemiskt engagemang (inklusive, men inte begränsat till, svåra utslag eller utslag förenat med feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, orala lesioner, konjunktivit, hepatit och eosinofili). Tid till debut är vanligen cirka 3–6 veckor och utgången är i de flesta fall god efter avbrytande av behandling och insättning av behandling med kortikosteroider.

Patienter ska informeras om att kontakta sjukvård om svåra hudutslag eller överkänslighetsreaktioner uppstår. Patienter som under behandlingen med INTELENCE diagnosticeras med en överkänslighetsreaktion måste avbryta behandlingen omedelbart.

Fördröjning av avbrytande av behandling med INTELENCE efter debut av svåra hudutslag kan resultera i en livshotande reaktion.

Patienter som har avbrutit behandlingen på grund av överkänslighetsreaktioner får inte återuppta behandling med INTELENCE.

Hudutslag

Hudutslag har rapporterats vid användning av etravirin. Hudutslagen var oftast lindriga till måttliga, uppträdde under andra behandlingsveckan och förekom sällan efter vecka 4. Hudutslagen var mestadels självbegränsande och gick i allmänhet över efter 1–2 veckors fortsatt behandling. Vid förskrivning av INTELENCE till kvinnliga patienter bör förskrivaren beakta att incidensen av hudutslag var högre hos kvinnor (se avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

För barn som inte klarar att svälja tabletten/tabletterna hela, kan tabletten/tabletterna lösas upp i vätska. Detta ska bara göras om det är troligt att barnet kommer att inta hela tablett-dosen i vätska (se avsnitt 4.2 och 6.6). För att undvika för låg exponering och brist på virologiskt svar måste betydelsen av att få i sig hela dosen betonas för barnet och barnets vårdgivare. Vid minsta osäkerhet om barnet kommer att inta hela tablett-dosen upplöst i vätska, ska behandling med annan antiretroviral produkt övervägas.

Äldre

Erfarenhet från geriatriska patienter är begränsad: i fas III-studierna var det 6 patienter i åldern 65 år och äldre, och 53 patienter i åldern 56–64 år, som fick etravirin. Typen och förekomsten av biverkningar hos patienter > 55 år liknade dem man ser hos yngre patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Graviditet

Med tanke på den ökade exponeringen för etravirin under graviditet ska försiktighet iakttas för gravida patienter som kräver samtidigt administrerade läkemedel eller har komorbiditeter som ytterligare ökar exponeringen för etravirin.

Patienter med andra samtidiga sjukdomar

Nedsatt leverfunktion

Etravirin metaboliseras och elimineras primärt via levern och är i hög grad bundet till plasmaproteiner. Effekter på obunden exponering skulle kunna förväntas (har inte studerats), varför försiktighet förordas hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Etravirin har inte studerats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C), och användning rekommenderas därför inte till denna patientgrupp (se avsnitt 4.2 och 5.2).

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

Försiktighet ska iakttas i fråga om patienter co-infekterade med hepatit B- eller C-virus, på grund av den begränsade mängd data som för närvarande finns att tillgå. En potentiellt ökad risk för leverenzymstegring kan inte uteslutas.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Immunrekonstitutionssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tiden för insättandet av antiretroviral kombinationsbehandling, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppkomma och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsbehandling. Relevanta exempel är retinit orsakad av cytomegalovirus, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och pneumoni orsakad av *Pneumocystis jiroveci*. Alla inflammatoriska symtom ska utvärderas och behandling sätts in vid behov.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.8).

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling. Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Läkemedelsinteraktioner

Kombination av etravirin och tipranavir/ritonavir rekommenderas inte, beroende på uttalad farmakokinetisk interaktion (76 % minskning av AUC för etravirin), vilket signifikant skulle kunna försämra det virologiska svaret på etravirin.

Kombination av etravirin och daklatasvir, atazanavir/kobicistat eller darunavir/kobicistat rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

För ytterligare information om interaktioner med andra läkemedel, se avsnitt 4.5.

Laktosintolerans och laktasbrist

INTELENCE 25 mg tabletter

Varje tablett innehåller 40 mg laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

INTELENCE 100 mg tabletter

Varje tablett innehåller 160 mg laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar exponeringen för etravirin

Etravirin metaboliseras via CYP3A4, CYP2C9 och CYP2C19, varefter följer glukuronidering av metaboliterna med uridindifosfatglukuronosyltransferas (UDPGT). Läkemedel som inducerar CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2C19 kan öka clearance av etravirin, vilket leder till sänkta plasmakoncentrationer av etravirin.

Samtidig administrering av etravirin och läkemedel som hämmar CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2C19 kan minska clearance av etravirin och kan leda till ökade plasmakoncentrationer av etravirin.

Läkemedel som påverkas av användning av etravirin

Etravirin är en svag inducerare av CYP3A4. Samtidig administrering av etravirin och läkemedel som primärt metaboliseras via CYP3A4 kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av sådana läkemedel, vilket skulle kunna minska eller förkorta deras terapeutiska effekter.

Etravirin är en svag hämmare av CYP2C9 och CYP2C19. Etravirin är också en svag hämmare av P-glykoprotein. Samtidig administrering av läkemedel som primärt metaboliseras via CYP2C9 eller CYP2C19 eller transporteras av P-glykoprotein kan leda till ökade plasmakoncentrationer av sådana läkemedel, vilket kan öka eller förlänga deras terapeutiska effekt eller förändra deras biverkningsprofil.

Kända och teoretiskt möjliga interaktioner med ett urval av antiretrovirala och icke-antiretrovirala läkemedel återfinns i tabell 2. Tabellen är inte heltäckande.

Interaktionstabell

Interaktioner mellan etravirin och andra samtidigt administrerade läkemedel återfinns i tabell 2 (ökning anges med ”↑”, minskning med ”↓”, ingen förändring med ”↔”, inte utförd med ”ND”, konfidensintervall med ”CI”).

Tabell 2: Interaktioner och dosrekommendationer vid kombination med andra läkemedel

Läkemedel indelade efter terapiområde	Effekter på läkemedelnivåer Minsta kvadrat medelvärde (90 % CI; 1,00 = ingen effekt)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
MEDEL MOT INFEKTIONSSJUKDOMAR		
Antiretrovirala medel		
<i>NRTI</i>		
Didanosin 400 mg en gång dagligen	<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 på farmakokinetiska parametrar för didanosin och etravirin har observerats. INTELENCE och didanosin kan användas utan dosjusteringar.
Tenofovirdisoproxil 245 mg en gång dagligen ^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 på farmakokinetiska parametrar för tenofovir och etravirin har observerats. INTELENCE och tenofovir kan användas utan dosjusteringar.

Andra NRTI	Ej undersökt, men baserat på den primärt renala eliminationsvägen för andra NRTI-preparat (t.ex. abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin och zidovudin) förväntas inga interaktioner.	INTELENCE kan användas tillsammans med dessa NRTI utan dosjustering.
<i>NNRTI</i>		
Efavirenz Nevirapin Ralpivirin	Kombination av två NNRTI har inte visat sig ge några fördelar. Samtidig användning av etravirin och efavirenz eller nevirapin kan ge upphov till en signifikant minskning av plasmakoncentrationen av etravirin och en förlust av behandlingseffekt för etravirin. Samtidig användning av etravirin och ralpivirin kan ge upphov till en minskning av plasmakoncentrationen av ralpivirin och en förlust av behandlingseffekt för ralpivirin.	Samtidig administrering av INTELENCE och andra NNRTI rekommenderas inte.
<i>HIV-proteashämmare – icke-boostade (dvs. utan samadministrering med ritonavir i lågdos)</i>		
Indinavir	Samtidig användning av etravirin och indinavir kan ge upphov till en signifikant minskning av plasmakoncentrationen av indinavir och en förlust av behandlingseffekt för indinavir.	Samtidig administrering av INTELENCE och indinavir rekommenderas inte.
<i>HIV-proteashämmare – boostade med ritonavir i lågdos</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gång dagligen	<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 och atazanavir/ritonavir kan användas utan dosjustering.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen	<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 och darunavir/ritonavir kan användas utan dosjusteringar (se också avsnitt 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg två gånger dagligen	<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	Amprenavir/ritonavir och fosamprenavir/ritonavir kan kräva dosminskning när de administreras samtidigt med INTELENCE. Användning av oral lösning kan övervägas för dosminskning.
Lopinavir/ritonavir (tablett) 400/100 mg två gånger dagligen	<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 och lopinavir/ritonavir kan användas utan dosjusteringar.
Saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg två gånger dagligen	<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 och saquinavir/ritonavir kan användas utan dosjusteringar.

<p>Tipranavir/ritonavir 500/200 mg två gånger dagligen</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>Samtidig administrering av tipranavir/ritonavir och INTELENCE rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).</p>
<i>HIV-proteashämmare – bostrade med kobicistat</i>		
<p>Atazanavir/kobicistat Darunavir/kobicistat</p>	<p>Ej undersökt. Samtidig administrering av etravirin med atazanavir/kobicistat eller darunavir/kobicistat kan minska plasmakoncentrationerna av proteashämmaren och/eller kobicistat, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling.</p>	<p>Samtidig administrering av INTELENCE med atazanavir/kobicistat eller darunavir/kobicistat rekommenderas inte.</p>
<i>CCR5-antagonister</i>		
<p>Maravirok 300 mg två gånger dagligen</p> <p>Maravirok/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg två gånger dagligen</p>	<p><u>maravirok</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>maravirok*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57-3,74) C_{min} ↑ 5,27 (4,51-6,15) C_{max} ↑ 1,77 (1,20-2,60) * jämfört med maraviroc 150 mg två gånger dagligen</p>	<p>Den rekommenderade dosen för maravirok i kombination med INTELENCE och en proteashämmare är 150 mg två gånger dagligen, utom för fosamprenavir/ritonavir vilka inte rekommenderas tillsammans med maravirok. Ingen dosjustering krävs för INTELENCE. Se också avsnitt 4.4.</p>
<i>Fusionshämmare</i>		
<p>Enfuvirtid 90 mg två gånger dagligen</p>	<p><u>etravirin*</u> AUC ↔^a C_{0h} ↔^a Enfuvirtidkoncentrationerna har inte undersökts, och ingen effekt förväntas. * baserat på populationsfarmakokinetiska analyser</p>	<p>Ingen interaktion förväntas varken för INTELENCE eller enfuvirtid när medlen ges samtidigt.</p>

<i>Integrashämmare</i>		
Dolutegravir 50 mg en gång dagligen	<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)	Etravirin minskade signifikant dolutegravirs plasmakoncentration. Effekten av etravirin på dolutegravirs plasmakoncentration mildrades genom samtidig administrering av darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir och förväntas mildras med atazanavir/ritonavir.
Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg en gång dagligen + 600/100 mg två gånger dagligen	<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)	INTELENCE ska endast användas med dolutegravir vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir. Denna kombination kan användas utan dosjustering.
Dolutegravir + lopinavir/ritonavir 50 mg en gång dagligen + 400/100 mg två gånger dagligen	<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	
	<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 två gånger dagligen	<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)	INTELENCE och raltegravir kan användas utan dosjusteringar.
	<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)	
ANTIARYTMIKA		
Digoxin 0,5 mg enkeldos	<u>digoxin</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE och digoxin kan användas utan dosjusteringar. Det rekommenderas att man kontrollerar digoxinnivåerna när digoxin kombineras med INTELENCE.
Amiodaron Bepidil Disopyramid Flekainid Lidokain (systemiskt) Mexiletin Propafenon Kinidin	Ej undersökt. INTELENCE förväntas minska plasmakoncentrationerna av dessa antiarytmika.	Försiktighet är påkallad och uppföljning av terapeutiska koncentrationer, om sådan är möjlig, rekommenderas när antiarytmika ges samtidigt med INTELENCE.
ANTIBIOTIKA		
Azitromycin	Ej undersökt. Baserat på den biliära eliminationsvägen för azitromycin förväntas inga interaktioner mellan azitromycin och INTELENCE.	INTELENCE och azitromycin kan användas utan dosjusteringar.

<p>Klaritromycin 500 mg två gånger dagligen</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>Klaritromycinexponeringen minskade av etravirin; dock ökade koncentrationerna av den aktiva metaboliten, 14-OH-klaritromycin. Eftersom 14-OH-klaritromycin har minskad aktivitet mot <i>Mycobacterium avium</i>-komplexet (MAC) kan den sammantagna effekten mot denna patogen ändras. Alternativ till klaritromycin ska därför övervägas för behandling av MAC.</p>
ANTIKOAGULANTIA		
<p>Warfarin</p>	<p>Ej undersökt. Etravirin förväntas öka plasmakoncentrationerna av warfarin.</p>	<p>Det rekommenderas att INR (international normalised ratio) kontrolleras när warfarin kombineras med INTELENCE.</p>
ANTIEPILEPTIKA		
<p>Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin</p>	<p>Ej undersökt. Karbamazepin, fenobarbital och fenytoin förväntas minska plasmakoncentrationerna av etravirin.</p>	<p>Kombination rekommenderas inte.</p>
ANTIMYKOTIKA		
<p>Flukonazol 200 mg en gång på morgonen</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 och flukonazol kan användas utan dosjusteringar.</p>
<p>Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol</p>	<p>Ej undersökt. <u>Posakonazol</u>, en potent hämmare av CYP3A4, kan öka plasmakoncentrationerna av etravirin. <u>Itrakonazol</u> och <u>ketokonazol</u> är både potenta hämmare av och substrat för CYP3A4. Samtidig systemisk användning av itraconazol eller ketokonazol och etravirin kan öka plasmakoncentrationerna av etravirin. Samtidigt kan plasmakoncentrationerna av itraconazol eller ketokonazol minska på grund av etravirin.</p>	<p>INTELENCE och dessa antimykotika kan användas utan dosjusteringar.</p>
<p>Vorikonazol 200 mg två gånger dagligen</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 och vorikonazol kan användas utan dosjusteringar.</p>

ANTIMALARIAMEDEL		
Artemeter/lumefantrin 80/480 mg, 6 doser vid 0, 8, 24, 36, 48 och 60 timmar	<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)	Noggrann övervakning av antimalariasvar är befogad vid samtidig administrering av INTELENCE och artemeter/lumefantrin, eftersom den observerade minskade exponeringen för artemeter och/eller dess aktiva metabolit, dihydroartemesinin, kan resultera i minskad antimalariaeffekt. Det behövs ingen dosjustering för INTELENCE.
MEDEL MOT MYKOBAKTERIER		
Rifampicin Rifapentin	Ej undersökt. Rifampicin och rifapentin förväntas minska plasmakoncentrationerna av etravirin. INTELENCE ska användas i kombination med en bostrad proteashämmare. Rifampicin är kontraindicerat i kombination med bostrade proteashämmare.	Kombination rekommenderas inte.
Rifabutin 300 mg en gång dagligen	Med samtidig användning av en bostrad proteashämmare: Ingen interaktionsstudie har utförts. Baserat på historiska data kan en minskning av exponeringen för etravirin förväntas. Exponeringen för rifabutin, och särskilt för 25-O-desacetyl-rifabutin, kan däremot förväntas öka. Utan samtidig användning av en bostrad proteashämmare (utanför rekommenderad indikation för 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 av INTELENCE och en bostrad proteashämmare och rifabutin ska användas med försiktighet på grund av risken för minskning av exponeringen för etravirin och risken för ökning av exponeringen för rifabutin och 25-O-desacetyl-rifabutin. Noggrann övervakning av virologiskt svar och rifabutin-relaterade biverkningar rekommenderas. Se produktinformationen för den samtidigt använda bostrade proteashämmaren (PI) för vilken dosjustering som ska göras för rifabutin.
BENSODIAZEPINER		
Diazepam	Ej undersökt. Etravirin förväntas öka plasmakoncentrationerna av diazepam.	Alternativ till diazepam ska övervägas.
KORTIKOSTEROIDER		
Dexametason (systemiskt)	Ej undersökt. Dexametason förväntas minska plasmakoncentrationerna av etravirin.	Systemiskt dexametason ska användas med försiktighet, eller så ska alternativ övervägas, i synnerhet för kronisk användning.

ÖSTROGENBASERADE ANTIKONCEPTIONELLA MEDEL		
Etinylestradiol 0,035 mg en gång dagligen Noretindron 1 mg en gång dagligen	<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	Kombinationen av östrogen- och/eller progesteronbaserade preventivmedel och INTELENCE kan användas utan dosjustering.
DIREKTVERKANDE VIRUSHÄMMANDE MEDEL MOT HEPATIT C-VIRUS (HCV)		
Ribavirin	Ej undersökt, men baserat på den renala eliminationsvägen för ribavirin förväntas inga interaktioner.	Kombinationen INTELENCE och ribavirin kan användas utan dosjusteringar.
Daklatasvir	Ej undersökt. Samtidig administrering av etravirin med daklatasvir kan minska koncentrationerna av daklatasvir.	Samtidig administrering av INTELENCE och daklatasvir rekommenderas inte.
Elbasvir/grazoprevir	Ej undersökt. Samtidig administrering av etravirin med elbasvir/grazoprevir kan minska koncentrationerna av elbasvir och grazoprevir och leda till minskad terapeutisk effekt för elbasvir/grazoprevir.	Samtidig administrering är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
VÄXTBASERADE MEDEL		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ej undersökt. Johannesört förväntas minska plasmakoncentrationerna av etravirin.	Kombination rekommenderas inte.
HMG CO-A-REDUKTASHÄMMARE		
Atorvastatin 40 mg en gång dagligen	<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)	Kombinationen av INTELENCE och atorvastatin kan ges utan några dosjusteringar; dock kan dosen av atorvastatin behöva ändras mot bakgrund av det kliniska svaret.
Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Ej undersökt. Ingen interaktion förväntas mellan <u>pravastatin</u> och etravirin. <u>Lovastatin</u> , <u>rosuvastatin</u> och <u>simvastatin</u> är CYP3A4-substrat, och samtidig administrering med etravirin kan medföra lägre plasmakoncentrationer av HMG Co-A- reduktashämmaren. <u>Fluvastatin</u> och <u>rosuvastatin</u> metaboliseras via CYP2C9, och samtidig administrering med etravirin kan medföra högre plasmakoncentrationer av HMG Co-A- reduktashämmaren.	Dosjustering kan krävas för dessa HMG Co-A- reduktashämmare.
H₂-RECEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg två gånger dagligen	<u>etravirin</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE kan administreras samtidigt med H ₂ -receptorantagonister utan dosjusteringar.

IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus	Ej undersökt. Etravirin förväntas minska plasmakoncentrationerna av ciklosporin, sirolimus och takrolimus.	Samtidig administrering med systemiska immunsuppressiva medel måste ske med försiktighet, eftersom plasmakoncentrationerna av ciklosporin, sirolimus och takrolimus kan påverkas när de administreras samtidigt med INTELENCE.
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon individuell dosering på mellan 60 mg och 130 mg en gång dagligen	<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(+) metadon</u> 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	Inga ändringar av metadondoseringen krävdes med utgångspunkt från kliniskt status under eller efter perioden med samtidig administrering av INTELENCE.
PDE5-HÄMMARE		
Sildenafil 50 mg enkeldos 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)	Vid samtidig användning av PDE5-hämmare och INTELENCE kan krävas dosjustering av PDE5-hämmaren för att önskad klinisk effekt ska uppnås.
TROMBOCYTAGGREGATIONSHÄMMANDE MEDEL		
Klopidogrel	<i>In vitro</i> -data visar att etravirin har en hämmande verkan på CYP2C19. Det är därför möjligt att etravirin kan hämma metabolismen av klopidogrel till dess aktiva metabolit genom sådan hämning via CYP2C19 <i>in vivo</i> . Den kliniska relevansen av denna interaktion har inte visats.	Som en försiktighetsåtgärd är det rekommenderat att samtidig användning av etravirin och klopidogrel ska undvikas.
PROTONPUMPSHÄMMARE		
Omeprazol 40 mg en gång dagligen	<u>etravirin</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE kan administreras samtidigt med protonpumpshämmare utan dosjusteringar.
SELEKTIVA SEROTONINÄTERUPPTAGSHÄMMARE (SSRI)		
Paroxetin 20 mg en gång dagligen	<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 administreras samtidigt med paroxetin utan dosjusteringar.

^a Jämförelse baserad på historiska kontroller.

^b Studien genomfördes med tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg en gång dagligen.

Observera: I läkemedelsinteraktionsstudierna användes olika formuleringar och/eller doser av etravirin, vilket ledde till liknande exponeringar. Interaktioner relevanta för en formulering är därför relevanta också för den andra.

Pediatriisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För att definiera säkerheten för fostret när det beslutas om användandet av antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv-infekterade gravida kvinnor, bör det som generell regel tas hänsyn till både data från djurstudier, samt klinisk erfarenhet av gravida kvinnor. Därmed minskas risken för vertikal överföring av hiv till det nyfödda barnet.

Överföring via placenta har observerats hos dräktiga råttor, men det är inte känt huruvida överföring av etravirin via placenta också sker hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). Baserat på djurdata är risken för missbildningar inte sannolik hos människa. Befintlig klinisk data är mycket begränsad men visar inte på högre säkerhetsrisk.

Amning

Etravirin utsöndras i bröstmjölks.

Kvinnor bör instrueras att inte amma om de får INTELENCE på grund av risken för biverkningar hos ammande spädbarn. Det rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar, för att undvika överföring av hiv.

Fertilitet

Data rörande effekten av etravirin på fertilitet hos människa saknas. Hos råttor observerades ingen effekt på parning eller fertilitet vid behandling med etravirin (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

INTELENCE har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Inga studier gällande läkemedlets effekt på förmågan att framföra fordon och hantera maskiner har utförts.

Biverkningar i form av sömnhet och yrsel har rapporterats för patienter behandlade med etravirin och detta ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon eller hantera maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekventa (incidens ≥ 10 %) biverkningarna av etravirin, alla intensiteter inkluderade, var hudutslag, diarré, illamående och huvudvärk. I fas III-studierna var andelen behandlingsavbrott som berodde på någon biverkning 7,2 % hos patienter som fick etravirin. Den vanligaste biverkningen som ledde till behandlingsavbrott var hudutslag.

Biverkningstabell

Biverkningar rapporterade för etravirinbehandlade patienter sammanfattas i tabell 3. Biverkningarna anges enligt organsystem och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 3: Biverkningar observerade med etravirin i kliniska studier och efter marknadsintroduktion

Klassificering av organsystem	Frekvens-kategori	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	vanliga	trombocytopeni, anemi, minskning av neutrofiler
	mindre vanliga	minskning av antalet vita blodkroppar
Immunsystemet	vanliga	läkemedelsöverkänslighet
	mindre vanliga	immunrekonstitutionssyndrom
Metabolism och nutrition	vanliga	diabetes mellitus, hyperglykemi, hyperkolesterolemi, ökat LDL (low density lipoprotein), hypertriglyceridemi, hyperlipidemi, dyslipidemi, anorexi
Psykiska störningar	vanliga	ångest, sömnlöshet, sömnstörningar
	mindre vanliga	förvirringstillstånd, desorientering, mardrömmar, nervositet, onormala drömmar
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanliga	huvudvärk
	vanliga	perifer neuropati, parestesier, hypestesi, amnesi, somnolens
	mindre vanliga	kramper, synkope, tremor, hypersomni, uppmärksamhetsstörning
Ögon	vanliga	dimsyn
Öron och balansorgan	mindre vanliga	yrsel
Hjärtat	vanliga	hjärtinfarkt
	mindre vanliga	förmaksflimmer, angina pectoris
Blodkärl	vanliga	hypertoni
	sällsynta	hemorragisk stroke ^a
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	vanliga	ansträngningsdyspné
	mindre vanliga	bronkospasm
Magtarmkanalen	mycket vanliga	diarré, illamående
	vanliga	gastroesofageal refluxsjukdom, kräkningar, buksmärta, utspänd buk, gasbildning, gastrit, förstoppning, muntorrhet, stomatit, ökat lipas, ökat blodamylas
	mindre vanliga	pankreatit, hematemes, kväljning
Lever och gallvägar	vanliga	ökat alaninaminotransferas (ALAT), ökat aspartataminotransferas (ASAT)
	mindre vanliga	hepatit, leversteatos, cytolytisk hepatit, leverförstoring
Hud och subkutan vävnad	mycket vanliga	hudutslag
	vanliga	nattliga svettningar, torr hud, prurigo
	mindre vanliga	angioneurotiskt ödem ^a , ansiktssvullnad, hyperhidros
	sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom ^a , erythema multiforme ^a
	mycket sällsynta	toxisk epidermal nekrolys ^a , DRESS ^b
Njurar och urinvägar	vanliga	njursvikt, ökat blodkreatinin
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	mindre vanliga	gynekomasti

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanliga	trötthet
	mindre vanliga	tröghet

^a Dessa biverkningar observerades i andra kliniska prövningar än DUET-1 och DUET-2.

^b Dessa biverkningar har identifierats genom erfarenhet efter marknadsintroduktionen av etravirin.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hudutslag

Hudutslag var oftast lindriga till måttliga, vanligtvis makulära till makulopapulösa eller erytematösa, förekom för det mesta under den andra behandlingsveckan och var ovanliga efter vecka 4. Hudutslag var för det mesta självbegränsande och försvann vanligtvis inom 1-2 veckor vid fortsatt behandling (se avsnitt 4.4). Incidensen av hudutslag var högre hos kvinnor än hos män i etravirin-armen i DUET-studierna (hudutslag \geq grad 2 rapporterades hos 9/60 [15,0 %] kvinnor jämfört med 51/539 [9,5 %] hos män, och utsättande p.g.a. hudutslag rapporterades hos 3/60 [5,0 %] kvinnor jämfört med 10/539 [1,9 %] hos män) (se avsnitt 4.4). Det var ingen könsskillnad i allvarlighetsgrad eller utsättande av behandling p.g.a. hudutslag. Kliniska data är begränsade och en ökad risk för hudreaktioner hos patienter med tidigare hudreaktioner förknippade med NNRTI kan inte uteslutas (se avsnitt 4.4)

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Immunrekonstitutionssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tiden för insättande av antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppkomma. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Osteonekros

Fall av osteonekros har rapporterats, särskilt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population (1 år upp till och med 17 års ålder)

Säkerhetsbedömningen för barn och ungdomar är baserad på två enarmade studier. PIANO (TMC125-C213) är en fas II-studie där 101 HIV-1 infekterade, antiretroviralt behandlingserfarna pediatrika patienter från 6 år upp till och med 17 års ålder fick INTELENCE i kombination med andra antiretrovirala medel. TMC125-C234/IMPAACT P1090 är en fas I/II-studie där 26 HIV-1 infekterade, antiretroviralt behandlingserfarna pediatrika patienter från 1 år upp till och med 5 års ålder fick INTELENCE i kombination med andra antiretrovirala medel (se avsnitt 5.1).

I PIANO och TMC125-C234/IMPAACT P1090 var frekvensen, typen och allvarlighetsgraden av biverkningar i pediatrika patienter jämförbara med dem som observerats hos vuxna. I PIANO rapporterades hudreaktioner oftare hos kvinnliga patienter än hos manliga patienter (hudutslag \geq grad 2 rapporterades hos 13/64 [20,3 %] kvinnor jämfört med 2/37 [5,4 %] män; utsättande p.g.a. hudutslag rapporterades hos 4/64 [6,3 %] kvinnor jämfört med 0/37 [0 %] män) (se avsnitt 4.4). Oftast var hudutslagen milda till måttliga, av makulär/papulös typ, och inträffade under den andra veckan av behandlingen. Hudutslagen var mestadels självbegränsande och försvann i allmänhet inom en vecka vid fortsatt behandling.

I en retrospektiv kohortstudie efter marknadsintroduktion vilken syftade till att dokumentera den långsiktiga säkerhetsprofilen för etravirin hos HIV-1-infekterade barn och ungdomar som fick etravirin med andra HIV-1-antiretrovirala medel (N = 182) rapporterades Stevens-Johnsons syndrom ha en högre incidens (1 %) än vad som har rapporterats från kliniska prövningar på vuxna (< 0,1 %).

Särskilda patientgrupper

Patienter som är co-infekterade med hepatit B- och/eller hepatit C-virus

I den sammanslagna analysen för DUET-1 och DUET-2 tenderade förekomsten av hepatiska händelser att vara högre hos co-infekterade patienter som behandlats med etravirin jämfört med co-infekterade patienter i placebogruppen. INTELENCE ska användas med försiktighet till dessa patienter (se också avsnitt 4.4 och 5.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga data avseende symtom vid överdosering med etravirin, men det är möjligt att de vanligaste biverkningarna av etravirin, dvs. hudutslag, diarré, illamående och huvudvärk, skulle vara de vanligaste observerade symtomen. Det finns ingen specifik antidot vid överdosering med INTELENCE. Behandling av överdosering med etravirin utgörs av allmänna stödjande åtgärder inklusive kontroll av vitaltecken och observation av patientens kliniska status. Eftersom etravirin i hög grad är proteinbundet är det mindre sannolikt att dialys är av värde för avlägsnande av den aktiva substansen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antivirala läkemedel för systemiskt bruk, icke-nukleosidanaloger, omvänt transkriptas-hämmare, ATC-kod: J05AG04.

Verkningsmekanism

Etravirin är en NNRTI som fungerar som hämmare av humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1). Etravirin binder direkt till omvänt transkriptas (RT) och blockerar RNA-beroende och DNA-beroende DNA-polymerasaktivitet genom att förstöra enzymets katalytiska centrum.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Etravirin uppvisar aktivitet mot HIV-1 av vildtyp i T-cellslinjer och primärceller med medianvärden för EC₅₀ på mellan 0,9 och 5,5 nM. Etravirin uppvisar aktivitet mot primära isolat av HIV-1 grupp M (subtyper A, B, C, D, E, F och G) och HIV-1 grupp O med EC₅₀-värden mellan 0,3 och 1,7 nM respektive 11,5 och 21,7 nM. Även om etravirin uppvisar *in vitro*-aktivitet mot HIV-2 av vildtyp, med medianvärden för EC₅₀ på mellan 5,7 och 7,2 µM, rekommenderas inte behandling av HIV-2-infektion med etravirin, då kliniska data saknas. Etravirin har bibehållen aktivitet mot HIV-1-virusstammar som är resistent mot nukleosidanaloga omvända transkriptashämmare och/eller proteashämmare. Dessutom uppvisar etravirin fold change (FC) EC₅₀ ≤ 3 mot 60 % av 6 171 NNRTI-resistent kliniska isolat.

Resistens

Etravirins effekt i förhållande till NNRTI-resistens vid baslinjen har främst analyserats med etravirin givet i kombination med darunavir/ritonavir (DUET-1 och DUET-2). Boostrade proteashämmare, som darunavir/ritonavir, uppvisar en högre resistensbarriär jämfört med andra klasser av antiretrovirala läkemedel. Brytpunkterna för minskad effekt med etravirin (> 2 etravirinassocierade mutationer vid baslinjen, se avsnittet med kliniska resultat) gäller när etravirin ges i kombination med en boostrad proteashämmare. Denna brytpunkt kan vara lägre vid antiretroviral kombinationsbehandling där en boostrad proteashämmare inte ingår.

I fas III-studierna DUET-1 och DUET-2 var de vanligaste mutationerna som utvecklades hos patienter med virologisk svikt mot den etravirinnehållande regimen V108I, V179F, V179I, Y181C och Y181I, vilka vanligen uppträdde mot en bakgrund av ett flertal andra NNRTI-resistensassocierade mutationer (RAM). I samtliga övriga studier utförda med etravirin på HIV-1-infekterade patienter var följande mutationer vanligast: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C och H221Y.

Korsresistens

För patienter med virologisk svikt på en etravirinnehållande regim rekommenderas inte behandling med efavirenz och/eller nevirapin.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandlingserfarna vuxna patienter

Pivotala studier

Evidens för effekten av etravirin baseras på 48-veckorsdata från de 2 fas III-studierna DUET-1 och DUET-2. Dessa studier hade identisk design, och i stort sett samma effekt av etravirin framkom i båda. Resultaten nedan utgörs av sammanslagna data från de båda studierna.

Studiekaraktäristika

- Design: randomiserad (1:1), dubbelblind, placebokontrollerad.
- Behandling: etravirin mot placebo, som tillägg till en bakgrundsregim (BR) omfattande darunavir/ritonavir (DRV/rtv), av prövaren valda N(t)RTI-preparat och enfuvirtid (ENF) som möjligt tillval.
- Huvudsakliga inklusionskriterier:
 - HIV-1 virusmängd i plasma > 5 000 HIV-1 RNA kopior/ml vid screening
 - 1 eller flera NNRTI-resistensassocierade mutationer (RAM) vid screening eller i tidigare utförd genotypisk analys (dvs. ”arkiverad” (archived) resistens)
 - 3 eller fler primära proteashämmarmutationer vid screening
 - stabil antiretroviral behandlingsregim sedan minst 8 veckor.
- Stratifiering: randomiseringen stratifierades avseende användningen av ENF i bakgrundsregimen, tidigare användning av darunavir och virusmängden vid screening.
- Virologiskt svar definierades som uppnående av en bekräftad odetekterbar virusmängd (< 50 kopior/ml av HIV-1 RNA).

Sammanfattning av effektresultat

Tabell 4: Sammanslagna 48-veckorsdata från studierna DUET-1 och DUET-2

	Etravirin + BR N = 599	Placebo + BR N = 604	Behandlings-skillnad (95 % CI)
<i>Baslinjekaraktäristika</i>			
Medianvärde HIV-1 RNA i plasma	4,8 log ₁₀ kopior/ml	4,8 log ₁₀ kopior/ml	
CD4-cellantal (median)	99 x 10 ⁶ celler/l	109 x 10 ⁶ celler/l	

<i>Resultat</i>			
Bekräftad odetekterbar virusmängd (HIV-1 RNA < 50 kopior/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
Ej <i>de novo</i> ENF	254 (57,0 %)	147 (33,0 %)	23,9 % (17,6 %; 30,3 %) ^f
HIV-1 RNA < 400 kopior/ml ^a n (%)	428 (71,5 %)	286 (47,4 %)	24,1 % (18,7 %; 29,5 %) ^d
HIV-1 RNA log ₁₀ medelförändring från baslinjen (log ₁₀ kopior/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c
CD4-cellantal medelförändring från baslinjen (x 10 ⁶ /l) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Någon AIDS-definierande sjukdom och/eller död n (%)	35 (5,8 %)	59 (9,8 %)	-3,9 % (-6,9 %; -0,9 %) ^e

^a Beräkning enligt algoritmen TLOVR (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response).

^b "Non-completer" räknas som svikt (NC = F).

^c Behandlingsskillnader baseras på genomsnittliga minsta kvadratvärden från en ANCOVA-modell som inkluderar stratifieringsfaktorerna. P-värde < 0,0001 för genomsnittlig minskning av HIV-1 RNA; P-värde = 0,0006 för genomsnittlig förändring av CD4-cellantal.

^d Konfidensintervall för observerade skillnader i responsfrekvens; P-värde < 0,0001 från logistisk regressionsmodell, inklusive stratifieringsfaktorer.

^e Konfidensintervall för observerade skillnader i responsfrekvens; P-värde = 0,0408.

^f Konfidensintervall för observerade skillnader i responsfrekvens; P-värde från CMH-test med kontroll av stratifieringsfaktorer = 0,0199 för *de novo* och < 0,0001 för ej *de novo*.

Eftersom det förelåg en signifikant interaktionseffekt mellan behandling och ENF, gjordes primäranalysen för 2 ENF-strata (patienter som återanvände eller inte använde ENF, mot patienter som använde ENF *de novo*). Sammanslagna 48-veckorsdata från studierna DUET-1 och DUET-2 visade att etravirinarmen var överlägsen placeboarmen oavsett om ENF användes *de novo* (p = 0,0199) eller inte (p < 0,0001). Resultaten av denna analys (48-veckorsdata) uppdelat per ENF-stratum framgår av tabell 4.

Signifikant färre patienter i etravirin -armen nådde en klinisk ändpunkt (AIDS-definierande sjukdom och/eller död) jämfört med i placeboarmen (p = 0,0408).

En subgruppsanalys av det virologiska svaret (definierat som virusmängd < 50 HIV-1 RNA kopior/ml) vecka 48 i förhållande till baslinjevärden för virusmängd och CD4-antal (sammanslagna DUET-data) presenteras i tabell 5.

Tabell 5: Sammanslagna data från studierna DUET-1 och DUET-2

Subgrupper	Andel patienter med < 50 HIV-1 RNA kopior/ml vecka 48	
	Etravirin + BR N = 599	Placebo + BR N = 604
Baslinjevärde HIV-1 RNA < 30 000 kopior/ml	75,8 %	55,7 %
≥ 30 000 och < 100 000 kopior/ml	61,2 %	38,5 %
≥ 100 000 kopior/ml	49,1 %	28,1 %

Baslinjevärde för CD4-antal (x 10 ⁶ /l)		
< 50	45,1 %	21,5 %
≥ 50 och < 200	65,4 %	47,6 %
≥ 200 och < 350	73,9 %	52,0 %
≥ 350	72,4 %	50,8 %

Observera: Beräkning enligt algoritmen TLOVR (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response).

Analyser av baslinjegenotyp eller -fenotyp och virologiskt behandlings svar

I DUET-1 och DUET-2 var förekomsten vid baslinjen av 3 eller fler av följande mutationer: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A samt G190S, (etravirin-RAM) associerade med ett minskat virologiskt svar på etravirin (se tabell 6). Dessa enskilda mutationer uppträdde i närvaro av andra NNRTI-RAM. V179F förekom aldrig utan Y181C.

Slutsatser i fråga om relevansen av särskilda mutationer eller mutationsmönster kan förändras när nya data tillkommer, och det rekommenderas att man alltid använder sig av aktuella tolkningssystem för att analysera resultaten av resistenstest.

Tabell 6: Andel patienter med < 50 HIV-1 RNA kopior/ml vecka 48, i förhållande till antal etravirin-RAM vid baslinjen, DUET- 1+2 sammanslagna

Antal etravirin - RAM* vid baslinjen	Etravirinarmarna N = 549	
	Återanvändning/ingen användning av ENF	<i>de novo</i> ENF
Totalt	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)
	Placeboarmarna N = 569	
Totalt	37,1 % (147/396)	64,1 % (93/145)

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

Observera: samtliga patienter i DUET-studierna fick en bakgrundsregim bestående av darunavir/rtv, av prövaren valda NRTI och enfuvirtid som möjligt tillägg.

Förekomsten av enbart K103N, vilket var den vanligast förekommande NNRTI-mutationen i DUET-1 och DUET-2 vid baslinjen, identifierades inte som en mutation associerad med resistens mot etravirin. Dessutom påverkade förekomsten av endast denna mutation inte behandlings svaret i etravirin-armen. Ytterligare data krävs för att slutsatser ska kunna dras om påverkan av K103N i association med andra NNRTI-mutationer.

Data från DUET-studierna tyder på att baslinjevärdet för fold change (FC) vid EC₅₀ för etravirin var en prediktiv faktor för virologiskt utfall, där gradvis minskande behandlings svar observerades över FC 3 och FC 13.

FC-subgrupperna baseras på de utvalda patientpopulationerna i DUET-1 och DUET-2 och är inte avsedda att representera de definitiva brytpunkterna för klinisk känslighet för etravirin.

Explorativ head-to-head-jämförelse med proteashämmare hos proteashämmarnaiva patienter (prövning TMC125-C227)

TMC125-C227 var en explorativ, randomiserad, öppen prövning med aktiv kontroll, där man studerade effekt och säkerhet för etravirin i en behandlingsregim som inte är godkänd enligt den aktuella indikationen. I TMC125-C227-studien administrerades etravirin (N = 59) med 2 av prövaren utvalda NRTI-preparat (dvs. utan ritonavir-boostrad proteashämmare) och jämfördes med en av prövaren utvald kombination av en proteashämmare och 2 NRTI (N = 57). I prövningspopulationen ingick proteashämmarnaiva, NNRTI-erfarna patienter med dokumenterad NNRTI-resistens.

Vecka 12 var det virologiska svaret större i proteashämmarkontrollarmen (-2,2 log₁₀ kopior/ml från baslinjen; n = 53) jämfört med etravirinarmen (-1,4 log₁₀ kopior/ml från baslinjen; n = 40). Denna skillnad mellan behandlingsarmarna var statistiskt signifikant.

Mot bakgrund av dessa prövningsresultat rekommenderas inte etravirin för användning i kombination med enbart N(t)RTI-preparat hos patienter som har haft virologisk svikt på en regim där NNRTI- och N(t)RTI-preparat ingått.

Pediatrik population

Behandlingserfarna pediatrika patienter (6 år upp till och med 17 års ålder)

PIANO är en enarmad fas-II studie för att utvärdera farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och effekt av etravirin hos 101 HIV-1 infekterade antiretroviralt behandlingserfarna pediatrika patienter från 6 år upp till och med 17 års ålder som väger minst 16 kg. I studien deltog patienter på en stabil men virologiskt sviktande antiretroviral behandlingsregim med en bekräftad HIV-1 RNA virusmängd i plasma ≥ 500 kopior/ml. Det var krav på att viruset var känsligt för etravirin vid screening.

Medianvärdet för plasma HIV-1 RNA vid baslinjen var 3,9 log₁₀ kopior/ml, och medianantalet CD4-celler vid baselinjen var 385 x 10⁶ celler/l.

Tabell 7: Virologiskt svar (ITT - TLOVR), ändring från baslinjen i log₁₀ virusmängd (NC = F), och ändring från baslinjen i CD4 procent och cellantal (NC = F) vid vecka 24 i de sammanslagna studierna TMC125-C213 och DUET

Studie Ålder vid screening Behandlingsgrupp	TMC125-C213 6 till < 12 år ETR N = 41	TMC125-C213 12 till < 18 år ETR N = 60	TMC125-C213 6 till < 18 år ETR N = 101	Sammanslagna DUET studier ≥ 18 år ETR N = 599
Virologiska parametrar				
Virusmängd < 50 kopior/ml vid vecka 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Virusmängd < 400 kopior/ml vid vecka 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
≥ 1 log ₁₀ minskning från baslinjen vid vecka 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Ändring från baslinjen i log ₁₀ virusmängd (kopior/ml) vid vecka 24, medelvärde (standardfel) och median (intervall)	-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)
Immunologiska parametrar				
Ändring från baslinjen CD4 cellantal (x 10 ⁶ celler/l), medelvärde (standardfel) och median (intervall)	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)
Ändring från baslinjen CD4-procent, median (intervall)	4 % (-9; 20)	3 % (-4; 14)	4 % (-9; 20)	3 % (-7; 23)

N = antal patienter med data; n = antal observationer

Vid vecka 48 hade 53,5 % av alla pediatrika patienter en konfirmerad odetekterbar virusmängd < 50 HIV-1 RNA kopior/ml enligt TLOVR-algoritmen. Andelen barn med < 400 HIV-1 RNA kopior/ml var 63,4 %. Den genomsnittliga förändringen i HIV-1 RNA från baslinjen till vecka 48 var -1,53 log₁₀ kopior/ml och medelvärdet för ökningen av CD4-cellstalen från baslinjen var 156 x 10⁶ celler/l.

Behandlingserfarna pediatrika patienter (1 år upp till och med 5 års ålder)

TMC125-C234/IMPAACT P1090 är en fas I/II-studie för att utvärdera farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och effekt av INTELENCE hos 20 HIV-1 infekterade, antiretroviralt behandlingserfarna pediatrika patienter från 2 år upp till och med 5 års ålder (kohort I) och 6 HIV-1 infekterade, antiretroviralt behandlingserfarna pediatrika patienter från 1 år upp till och med < 2 års ålder (kohort II). Inga patienter har registrerats i kohort III (från ≥ 2 månader upp till och med < 1 år). I studien deltog patienter som stod på en virologiskt sviktande antiretroviral behandlingsregim sedan minst 8 veckor, eller som befann sig i ett minst 4 veckor långt behandlingsavbrott efter en virologisk svikt under en pågående antiretroviral behandlingsregim, med en bekräftad HIV-1 RNA virusmängd i plasma större än 1 000 kopior/ml och utan bevis för fenotypisk resistens mot etravirin vid screeningen.

Tabell 8 sammanfattar de virologiska svarsresultaten för TMC125-C234/IMPAACT P1090-studien.

Tabell 8: Virologiska svar (ITT-FDA Snapshot*) vecka 48 i TMC125-C234/IMPAACT P1090-studien

	Kohort I ≥ 2 till < 6 år (N = 20)	Kohort II ≥ 1 till < 2 år (N = 6)
Baslinje		
HIV-1 RNA i plasma	4,4 log ₁₀ kopior/ml	4,4 log ₁₀ kopior/ml
CD4+ cellantal (median) Baslinje CD4+ procent (median)	817,5 x 10 ⁶ celler/l (27,6 %)	1 491,5 x 10 ⁶ celler/l (26,9 %)
Vecka 48		
Virologiskt svar (virusmängd i plasma < 400 HIV-1 RNA kopior/ml)	16/20 (80,0 %)	1/6 (16,7 %)
Förändring (median) av HIV1 RNA i plasma från baslinje till vecka 48	-2,31 log ₁₀ kopior/ml	-0,665 log ₁₀ kopior/ml
Förändring (median) av CD4+ från baslinje	298,5 x 10 ⁶ celler/l (5,15 %)	0 x 10 ⁶ celler/l (-2,2 %)

N = antal personer per behandlingsgrupp.

* Intent-to-treat FDA Snapshot-analys

Undergruppsanalyser visade att för patienter i åldern 2 upp till och med 5 år var virologiskt svar [HIV-RNA < 400 kopior/ml] 100,0 % [6/6] för försökspersoner som svalde etravirintabletten hel, 100 % [4/4] för patienter som tog en kombination av både etravirin upplöst i vätska och hela etravirintabletter samt 60 % [6/10] för patienter som tog etravirin upplöst i vätska. Av de 4 patienterna som inte visade virologiskt svar och tog etravirin upplöst i vätska visade 3 virologisk svikt och hade följsamhetsproblem, och en avbröt före vecka 48 av säkerhetsskäl.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för INTELENCE som definieras i gällande Paediatric Investigation Plan (PIP) för godkänd indikation, för en eller flera undergrupper av den pediatrika populationen för human immunbristvirusinfektion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Graviditet och postpartum

Etravirin (200 mg två gånger dagligen) utvärderat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel i en studie med 15 gravida kvinnor under graviditetens andra och tredje trimester och postpartum, visade att exponeringen för totalt etravirin generellt var högre under graviditet jämfört med postpartum, och i mindre utsträckning för obundet etravirin (se avsnitt 5.2). Inga nya kliniskt relevanta säkerhetsresultat framkom hos mödrarna eller de nyfödda barnen i den här studien.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Etravirins farmakokinetiska egenskaper har utvärderats på friska vuxna försökspersoner och vuxna och pediatrika behandlingserfarna HIV-1-infekterade patienter. Exponeringen för etravirin var lägre (35–50 %) hos HIV-1-infekterade patienter än hos friska försökspersoner.

Tabell 9: Farmakokinetiska populationsestimat för etravirin 200 mg två gånger dagligen hos HIV-1 infekterade vuxna patienter (integrerade data från fas-III studier i vecka 48)*

Parameter	Etravirin 200 mg två gånger dagligen N = 575
AUC _{12h} (ng•h/ml)	
Geometriskt medelvärde ± standardavvikelse	4 522 ± 4 710
Median (intervall)	4 380 (458-59 084)
C _{0h} (ng/ml)	
Geometriskt medelvärde ± standardavvikelse	297 ± 391
Median (intervall)	298 (2-4 852)

* Alla infekterade HIV-1 patienter som inkluderades i fas-III studierna fick darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen som en del i deras bakgrundsregim. Därför står de farmakokinetiska beräkningarna som visas i tabellen för minskningar i farmakokinetiska parametrar för etravirin vid samtidig administrering av etravirin och darunavir/ritonavir.

Observera: Medianen för proteinbindningsjusterad EC₅₀ för MT4-celler infekterade med HIV-1/IIIB *in vitro* = 4 ng/ml.

Absorption

Det finns ingen intravenös formulering av etravirin, varför den absoluta biotillgängligheten för etravirin inte är känd. Efter oral administrering tillsammans med mat uppnås maximal plasmakoncentration för etravirin i allmänhet inom 4 timmar.

Hos friska försökspersoner påverkas inte absorptionen av etravirin av samtidig administrering av oralt ranitidin eller omeprazol, läkemedel som är kända för att höja pH-värdet i magsäcken.

Hur födointag påverkar absorptionen

Den systemiska exponeringen (AUC) för etravirin minskade med omkring 50 % när etravirin gavs under fastande betingelser, jämfört med när det gavs efter måltid. Därför ska INTELENCE tas efter måltid.

Distribution

Etravirin är till cirka 99,9 % bundet till plasmaproteiner, primärt till albumin (99,6 %) och surt alfa-1-glykoprotein (97,66 %–99,02 %) *in vitro*. Distributionen av etravirin till andra kompartiment än plasma (t.ex. cerebrospinalvätska, genitalsekret) har inte utvärderats hos människa.

Metabolism

In vitro-försök med humana levermikrosomer indikerar att etravirin primärt genomgår oxidativ metabolism via det hepatiska cytokrom CYP450-systemet (CYP3A), och i mindre utsträckning via CYP2C-familjen, med efterföljande glukuronidering.

Eliminering

Efter administrering av en radioaktivt märkt dos av ¹⁴C-etravirin kunde 93,7 % av den tillförda dosen ¹⁴C-etravirin återfinnas i feces och 1,2 % i urinen. Oförändrat etravirin stod för 81,2 % till 86,4 % av den tillförda dosen i feces. Det är sannolikt att oförändrat etravirin i feces utgörs av icke-absorberat läkemedel. Något oförändrat etravirin kunde inte påvisas i urin. Den terminala eliminationshalveringstiden för etravirin var cirka 30–40 timmar.

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population (1 år upp till och med 17 års ålder)

Farmakokinetiken hos etravirin i 122 behandlingserfarna HIV-1 infekterade pediatrika patienter 1 år upp till och med 17 års ålder visade att de administrerade viktbaserade doserna resulterade i en etravirinexponering jämförbar med den hos vuxna som fick etravirin 200 mg två gånger dagligen (se

avsnitt 4.2 och 5.2). De populationsfarmakokinetiska estimaten för etravirin AUC_{12h} och C_{0h} finns summerade i tabellen nedan.

Tabell 10: Farmakokinetiska parametrar för etravirin hos behandlingserfarna HIV-1 infekterade pediatrika patienter 1 år upp till och med 17 år (TMC125-C234/IMPAACT P1090 [intensiv farmakokinetisk analys vid vecka 48] och PIANO [farmakokinetisk populationsanalys vid vecka 48])

Åldersintervall (år)	≥ 1 år till < 2 år (Kohort II)	≥ 2 år till < 6 år (Kohort I)	6 år till < 18 år
Parameter	Etravirin N = 6	Etravirin N = 15	Etravirin N = 101
AUC _{12h} (ng•h/ml)			
Geometriskt medelvärde ± standardavvikelse	3 328 ± 3 138	3 824 ± 3 613	3 729 ± 4 305
Median (intervall)	3 390 (1 148–9 989)	3 709 (1 221–12 999)	4 560 (62–28 865)
C _{0h} (ng/ml)			
Geometriskt medelvärde ± standardavvikelse	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
Median (intervall)	147 (0 ^a –503)	180 (54–908)	287 (2–2 276)

^a En patient i kohort II hade koncentrationer av etravirin före dosering som var under detektionsgränsen vid besöket för intensiv farmakokinetisk analys.

Äldre

En populationsfarmakokinetisk analys av data från hiv-infekterade patienter visade att farmakokinetiken för etravirin inte avsevärt skiljer sig inom det utvärderade åldersintervallet (18 till 77 år), där det fanns 6 patienter som var 65 år eller äldre (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kön

Inga signifikanta farmakokinetiska skillnader mellan män och kvinnor har observerats. Ett begränsat antal kvinnor ingick i studierna.

Etnicitet

En populationsfarmakokinetisk analys av etravirin hos hiv-infekterade patienter visade ingen påtaglig skillnad i exponering för etravirin mellan kaukasiska, latinamerikanska och svarta patienter. Farmakokinetiken för andra etniska grupper har inte undersökts i tillräcklig omfattning.

Nedsatt leverfunktion

Etravirin metaboliseras och elimineras primärt via levern. I en studie, där 8 patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) jämfördes med 8 matchade kontroller, och 8 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) jämfördes med 8 matchade kontroller, ändrades inte den farmakokinetiska dispositionen efter upprepade doser av etravirin hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Obundna koncentrationer har dock inte fastställts. Ökad obunden exponering skulle kunna förväntas. Ingen dosjustering föreslås men försiktighet rekommenderas för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. INTELENCE har inte studerats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Co-infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus

Populationsfarmakokinetisk analys av DUET-1- och DUET-2-prövningarna visade minskad clearance (vilket potentiellt kan leda till ökad exponering och förändrad säkerhetsprofil) av etravirin hos HIV-1-infekterade patienter med co-infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus. Med hänsyn till de begränsade data som finns att tillgå för patienter co-infekterade med hepatit B och/eller C, ska särskild försiktighet iaktas när INTELENCE används till dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för etravirin har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Resultaten från en massbalansstudie med radioaktivt märkt ¹⁴C-etravirin visade att < 1,2 % av den administrerade dosen

etravirin utsöndras i urinen. Inget läkemedel i oförändrad form kunde påvisas i urinen, varför påverkan av nedsatt njurfunktion på eliminationen av etravirin kan förväntas vara ytterst liten. Eftersom etravirin i hög grad är bundet till plasmaproteiner är det osannolikt att det kommer att elimineras nämnvärt via hemodialys eller peritonealdialys (se avsnitt 4.2).

Graviditet och postpartum

I studie TMC114HIV3015 utvärderades etravirin 200 mg två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel hos 15 gravida kvinnor under graviditetens andra och tredje trimester och postpartum. Den totala etravirinexponeringen efter intag av etravirin 200 mg två gånger dagligen som en del av en antiretroviral regim var generellt högre under graviditet jämfört med postpartum (se tabell 11). Skillnaderna var mindre uttalade för exponering för obundet etravirin.

Hos kvinnor som fick etravirin 200 mg två gånger dagligen observerades högre medelvärden för C_{max} , AUC_{12h} och C_{min} under graviditet jämfört med postpartum. Under graviditetens andra och tredje trimester var medelvärden för dessa parametrar jämförbara.

Tabell 11: Farmakokinetiska resultat för totalt etravirin efter administrering av etravirin 200 mg två gånger dagligen som en del av en antiretroviral regim under graviditetens andra trimester, tredje trimester och postpartum.

Farmakokinetik för etravirin Medelvärde \pm SD (median)	Etravirin 200 mg två gånger dagligen postpartum N = 10	Etravirin 200 mg två gånger dagligen andra trimestern N = 13	Etravirin 200 mg två gånger dagligen tredje trimestern N = 10 ^a
C_{min} , ng/ml	269 \pm 182 (284)	383 \pm 210 (346)	349 \pm 103 (371)
C_{max} , ng/ml	569 \pm 261 (528)	774 \pm 300 (828)	785 \pm 238 (694)
AUC_{12h} , h*ng/ml	5 004 \pm 2 521 (5 246)	6 617 \pm 2 766 (6 836)	6 846 \pm 1 482 (6 028)

^a n = 9 för AUC_{12h}

Varje patient fungerade som sin egen kontroll och med en intraindividuell jämförelse var totala etravirinvärden för C_{min} , C_{max} och AUC_{12h} 1,2, 1,4 respektive 1,4 gånger högre under graviditetens andra trimester jämfört med postpartum, och 1,1, 1,4 respektive 1,2 gånger högre under graviditetens tredje trimester jämfört med postpartum.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska djurstudier har utförts med etravirin på mus, råtta, kanin och hund. Hos mus identifierades de viktigaste målorganen vara levern och koagulationssystemet. Hemorragisk kardiomyopati observerades endast hos hanmöss och bedömdes som sekundär till svår koagulopati medierad via vitamin K-systemet. Hos råtta identifierades de viktigaste målorganen vara levern, tyreoidea och koagulationssystemet. Exponeringen hos mus var ekvivalent med den hos människa, medan den hos råtta låg under den kliniska exponeringen vid den rekommenderade dosen. Hos hund observerades förändringar i lever och gallblåsa vid exponeringar omkring 8 gånger högre än den exponering som observerats hos människa vid den rekommenderade dosen (200 mg två gånger dagligen).

I en studie utförd på råtta fann man inga effekter på parning eller fertilitet vid exponeringsnivåer motsvarande dem hos människa vid den kliniskt rekommenderade dosen. Det förekom ingen teratogenicitet för etravirin hos råtta och kanin vid exponeringar motsvarande dem som observerats hos människa vid den kliniskt rekommenderade dosen. Etravirin hade ingen effekt på avkommans utveckling under laktation eller efter avvänjning vid maternella exponeringar motsvarande dem som observerats vid den kliniskt rekommenderade dosen.

Etravirin var inte karcinogent hos råttor eller hanmöss. Hos honmöss observerades en ökning av incidensen av hepatocellulära adenom och karcinom. De observerade hepatocellulära fynden hos honmöss bedöms generellt vara gnagspecifika och relaterade till induktion av leverenzym, och har begränsad relevans hos människa. Vid de högsta testade doserna var den systemiska exponeringen (baserad på AUC) för etravirin 0,6-faldig (mus), och mellan 0,2- och 0,7-faldig (råtta) jämfört med exponeringen hos människa vid rekommenderad terapeutisk dos (200 mg två gånger dagligen).

I *in vitro*- och *in vivo*-studier med etravirin framkom ingen evidens för någon mutagen potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

INTELENCE 25 mg tabletter

Hypromellos
Mikrokristallin cellulosa
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Laktosmonohydrat

INTELENCE 100 mg tabletter

Hypromellos
Mikrokristallin cellulosa
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Laktosmonohydrat

INTELENCE 200 mg tabletter

Hypromellos
Silicifierad mikrokristallin cellulosa
Mikrokristallin cellulosa
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

INTELENCE 25 mg tabletter

2 år.
8 veckor efter att burken har öppnats.

INTELENCE 100 mg tabletter

2 år.

INTELENCE 200 mg tabletter

2 år.
6 veckor efter att burken har öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara i originalburken och tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Avlägsna inte torkmedlet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

INTELENCE 25 mg tabletter

Plastburk av högdensitetspolyeten (HDPE) innehållande 120 tabletter och två påsar med torkmedel, försedd med ett barnskyddande lock av polypropen (PP).
Varje kartong innehåller en burk.

INTELENCE 100 mg tabletter

Plastburk av högdensitetspolyeten (HDPE) innehållande 120 tabletter och tre påsar med torkmedel, försedd med ett barnskyddande lock av polypropen (PP).
Varje kartong innehåller en burk.

INTELENCE 200 mg tabletter

Plastburk av högdensitetspolyeten (HDPE) innehållande 60 tabletter och tre påsar med torkmedel, försedd med ett barnskyddande lock av polypropen (PP).
Varje kartong innehåller en burk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Patienter som inte kan svälja tablett(er) hela, kan lösa upp tablett(er) i ett glas vatten. Patienten ska instrueras att göra följande:

- placera tablett(er) i 5 ml vatten (1 tesked), eller åtminstone tillräcklig mängd vätska för att täcka läkemedlet,
- rör om väl tills vattnet ser mjölkaktigt ut,
- om så önskas, tillsätt mer vatten eller alternativt apelsinjuice eller mjölk (patienten bör inte placera tablett(er) i apelsinjuice eller mjölk utan att först tillsätta vatten),
- drick omedelbart,
- skölj glaset flera gånger med vatten, apelsinjuice eller mjölk och svälj all vätska efter varje sköljning för att säkerställa att patienten tar hela dosen.

INTELENCE tablett(er) upplösta i vätska ska tas före andra antiretrovirala vätskor som kan behöva tas samtidigt.

Patienten och patientens vårdgivare ska instrueras att kontakta den förskrivande läkaren om patienten inte kan svälja hela dosen när den har lösts upp i vätska (se avsnitt 4.4).

Användning av varma (> 40 °C) eller kolsyrade drycker bör undvikas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: EU/1/08/468/003

100 mg: EU/1/08/468/001

200 mg: EU/1/08/468/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 augusti 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 23 augusti 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10/2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.