

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INTELENCE 25 mg tabletit
INTELENCE 100 mg tabletit
INTELENCE 200 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

INTELENCE 25 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 25 mg etraviriinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 40 mg:aa laktoosia.
Yksi tabletti sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

INTELENCE 100 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 100 mg etraviriinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 160 mg:aa laktoosia.
Yksi tabletti sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

INTELENCE 200 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 200 mg etraviriinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

INTELENCE 25 mg tabletit

Tabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen soikea tabletti, jossa on jakouurre ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”TMC”.

Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

INTELENCE 100 mg tabletit

Tabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”T125” ja toiselle puolelle ”100”.

INTELENCE 200 mg tabletit

Tabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pitkänomainen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”T200”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

INTELENCE, jota käytetään yhdistelmänä tehostetun proteaasin estäjän ja muiden antiretroviruslääkevalmisteiden kanssa, on tarkoitettu tyypin 1 immuunikatovirusinfektion (HIV-1) hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aiempaa antiretroviraalista hoitoa, ja vähintään 2-vuotiaille pediatriksille potilaille, jotka ovat saaneet aiempaa antiretroviraalista hoitoa (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito aloitetaan HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta.

Annostus

INTELENCE-hoito on annettava aina yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkevalmisteiden kanssa.

Aikuiset

Aikuisille suositeltu etraviriiniannos on 200 mg (yksi 200 mg:n tabletti tai kaksi 100 mg:n tablettia) suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa aterian jälkeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat (2-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin saakka)

Pediatriksille potilaille (2-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin saakka ja vähintään 10 kg:n painoisille) suositeltu etraviriiniannos perustuu potilaan painoon (ks. seuraava taulukko). INTELENCE-tabletti(tabletit) otetaan suun kautta aterian jälkeen (ks. kohta 5.2).

Taulukko 1. Pediatriksille potilaille (2-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin saakka) suositeltu etraviriiniannos

Paino	Annos	Tabletteja
≥ 10 – < 20 kg	100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	neljä 25 mg:n tablettia kaksi kertaa vuorokaudessa tai yksi 100 mg:n tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa
≥ 20 – < 25 kg	125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	viisi 25 mg:n tablettia kaksi kertaa vuorokaudessa tai yksi 100 mg:n tabletti ja yksi 25 mg:n tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa
≥ 25 – < 30 kg	150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	kuusi 25 mg:n tablettia kaksi kertaa vuorokaudessa tai yksi 100 mg:n tabletti ja kaksi 25 mg:n tablettia kaksi kertaa vuorokaudessa
≥ 30 kg	200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	kahdeksan 25 mg:n tablettia kaksi kertaa vuorokaudessa tai kaksi 100 mg:n tablettia kaksi kertaa vuorokaudessa tai yksi 200 mg:n tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa

Annoksen unohtuminen

Jos INTELENCE-annos myöhästyy alle 6 tuntia tavanomaisesta ottamisajankohdasta, potilaan tulee ottaa unohtunut annos aterian jälkeen mahdollisimman pian ja seuraava annos tavanomaisena lääkkeenottoajankohtana. Jos potilaan annos myöhästyy enemmän kuin 6 tuntia tavanomaisesta ottamisajankohdasta, potilaan on jätettävä unohtunut annos ottamatta ja jatkettava lääkitystä tavanomaisena lääkkeenottoajankohtana.

Jos potilas oksentaa 4 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisen jälkeen, hänen pitää mahdollisimman pian ottaa uusi INTELENCE-annos aterian jälkeen. Jos potilas oksentaa, kun lääkkeen ottamisesta on kulunut yli 4 tuntia, potilaan ei tarvitse ottaa uutta annosta ennen kuin seuraavana tavanomaisena lääkkeenottoajankohtana.

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaiden hoidosta INTELENCE-valmisteella on vähän tietoa (ks. kohta 5.2), joten varovaisuutta on noudatettava tämän potilasryhmän hoidossa.

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien (Child–Pugh luokka A tai B) annostusta ei tarvitse muuttaa, mutta INTELENCE-valmisteen käytössä kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Etraviriinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child–Pugh luokka C). Siksi INTELENCE-hoitoa ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat (alle 2-vuotiaat)

INTELENCE-valmistetta ei pidä käyttää alle 2 vuoden ikäisten lasten hoitoon. 1–2 vuoden ikäisistä lapsista tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot kuvataan kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ja ne viittaavat siihen, että tässä ikäryhmässä hyödyt eivät ole riskejä suuremmat. Alle 1 vuoden ikäisistä lapsista ei ole tietoja saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Potilasta on neuvottava nielemään tabletti/tabletit kokonaisena nesteen, esim. veden, kanssa. Jos potilas ei kykene nielemään tablettia/tabletteja, tabletti/tabletit voidaan liuottaa lasilliseen vettä (ks. kohta 4.4).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen liuottamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö elbasviirin ja gratsopreviirin yhdistelmän kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

INTELENCE-valmistetta tulisi optimaalisesti käyttää yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa, joiden on osoitettu tehoavan potilaan virukseen (ks. kohta 5.1).

Potilailla, joiden viruskanta sisälsi vähintään kolme seuraavista mutaatioista, havaittiin virologisen vasteen heikkenemistä etraviriinille: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V ja G190A/S (ks. kohta 5.1).

Yksittäisten mutaatioiden tai mutaatiokaavojen merkitystä koskevat johtopäätökset voivat muuttua, kun asiasta saadaan lisätietoja. Siksi suositellaan, että aina tarkistetaan kulloinkin noudatettavat tulkintakäytännöt ennen resistenssitestien tulosten analysointia.

Etraviriinin käytöstä yhdistelmänä raltegraviirin tai maravirokin kanssa ei ole muita kuin lääkkeiden yhteisvaikutuksia koskevia tietoja (ks. kohta 4.5).

Vaikeat iho- ja yliherkkyysreaktiot

Etraviriinihoidon yhteydessä on raportoitu vaikeita ihon haittavaikutuksia. Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja erythema multiformea on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa harvoin (< 0,1 %). INTELENCE-hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy vaikea ihoreaktio.

Kliiniset tiedot ovat vähäiset eikä voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että ihoreaktioiden vaara olisi suurempi potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt NNRTI-lääkkeeseen liittyviä ihoreaktioita. Näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta erityisesti, jos potilaalla on aiemmin ollut vaikea ihoon kohdistuva haittavaikutus.

Etraviriinihoidon yhteydessä on raportoitu vaikeita yliherkkyysoireyhtymätapauksia, mukaan lukien lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS, *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), sekä toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), jotka toisinaan johtivat kuolemaan (ks. kohta 4.8). DRESS-oireyhtymälle ovat ominaista ihottuma, kuume, eosinofilia ja systeemiset oireet (mukaan lukien muun muassa vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy kuumetta, yleistä huonovointisuutta, väsymystä, lihas- tai nivelsärkyä, rakkuloita, suun leesioita, sidekalvontulehdusta, maksatulehdusta ja eosinofiliaa). Oireyhtymä kehittyy yleensä noin 3–6 viikon kuluessa, ja useimmissa tapauksissa potilas toipuu, kun INTELENCE-hoito lopetetaan ja kortikosteroidihoito aloitetaan.

Potilasta on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin, jos hänellä ilmenee vaikeaa ihottumaa tai yliherkkyysreaktio. Jos potilaalla todetaan yliherkkyysreaktio INTELENCE-hoidon aikana, hoito on lopetettava välittömästi.

Jos INTELENCE-hoitoa ei lopeteta viipymättä vaikean ihottuman ilmaannuttua, seurauksena voi olla hengenvaarallinen reaktio.

INTELENCE-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen, jos se on aiemmin lopetettu potilaan vaikean yliherkkyysreaktion takia.

Ihottuma

Etraviriinihoidon yhteydessä on raportoitu ihottumaa. Ihottuma oli tavallisesti lievää tai kohtalaista, se ilmaantui toisen hoitoviikon aikana ja oli harvinaista viikon 4 jälkeen. Ihottuma parani useimmiten itsestään ja hävisi yleensä 1–2 hoitoviikon kuluessa. Määrättäessä INTELENCE-tabletteja naisille lääkkeen määrääjän on syytä tiedostaa, että ihottuman ilmaantuvuus on suurempi naisilla kuin miehillä (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

Jos lapsi ei kykene nielemään tablettia/tabletteja kokonaisena/kokonaisina, tabletti/tabletit voidaan liuottaa nesteeseen. Tätä tulee harkita vain, jos lapsi todennäköisesti ottaa koko tablettiannoksen nesteeseen liuotettuna (ks. kohdat 4.2 ja 6.6). Lapselle ja hänen huoltajalleen on painotettava koko annoksen ottamisen tärkeyttä, jotta vältetään liian pieni altistus ja virologisen vasteen puuttuminen. Jos on epävarmaa, ottaako lapsi koko nesteeseen liuotetun tablettiannoksen, on harkittava hoitoa jollakin toisella antiretroviruslääkkeellä.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden hoidosta on vain vähän kokemusta. Vaiheen III tutkimuksissa etraviriinihoitoa sai 6 iältään vähintään 65-vuotiasta potilasta ja 53 iältään 56–64-vuotiasta potilasta. Yli 55-vuotiailla esiintyneet haittavaikutukset olivat luonteeltaan ja esiintyvyydeltään samankaltaisia kuin nuoremmilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Raskaus

Etraviriinialtistus suurenee raskauden aikana, joten hoidossa pitää olla varovainen, jos raskaana oleva potilas tarvitsee samanaikaisesti muita lääkevalmisteita tai hänellä on muita samanaikaisia sairauksia, jotka saattavat entisestään suurentaa etraviriinialtistusta.

Potilaat, joilla on muita samanaikaisia sairauksia

Maksan vajaatoiminta

Etraviriini metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksan kautta ja sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Altistuksen sitoutumattomalle lääkeaineelle voidaan odottaa muuttuvan (joskaan sitä ei ole tutkittu) ja siksi varovaisuutta on syytä noudattaa kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidossa. Etraviriinia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child–Pugh luokka C) eikä valmisteen käyttöä siten suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Samanaikainen HBV- (B-hepatiittivirus) tai HCV- (C-hepatiittivirus) infektio

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, kun potilaalla on samanaikaisesti hepatiitti B- tai C -virusinfektio, koska INTELENCE-hoidosta on vähän tietoa tässä potilasryhmässä. Kohonnutta maksaentsyymiarvojen nousun riskiä ei voida sulkea pois.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Sellaisille HIV-potilaille, joilla on vaikea-asteinen immuunivaje antiretroviraalista yhdistelmähoitoa aloitettaessa, saattaa kehittyä tulehduksellinen reaktio oireettomia tai latentteja opportunistipatogeenia kohtaan. Tämä reaktio voi aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita tai pahentaa aikaisempia oireita. Tällaisia oireita on todettu etenkin yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuuukausina. Esimerkkejä näistä reaktioista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet tulee arvioida ja tarvittaessa hoitaa.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-tauti ja/tai pitkäaikainen altistus antiretroviraaliselle yhdistelmähoidolle (CART). Tosin osteonekroosilla katsotaan olevan monitekijäinen etiologia (mukaan lukien kortikosteroidien käyttö, alkoholinkäyttö, vaikea immunosuppressio, suuri painoindeksi).

Potilasta on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, jos hänellä esiintyy nivelsärkyä tai -kipua, niveljäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Etraviriinin käyttöä yhdessä tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella, koska näiden lääkkeiden yhteiskäyttöön liittyy merkittävä farmakokineettinen yhteisvaikutus (etnaviriinin AUC-arvon 76 % lasku), mikä saattaa heikentää virologista vastetta etnaviriinille huomattavasti.

Etraviriinin käyttöä yhdistelmänä daklatasviirin tai atatsanaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän tai darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Tarkemmat tiedot yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa, ks. kohta 4.5.

Laktoosi-intoleranssi ja laktaasinpuutos

INTELENCE 25 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 40 mg laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

INTELENCE 100 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 160 mg laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Etraviriinialtistukseen vaikuttavat lääkevalmisteet

Etraviriini metaboloituu CYP3A4-, CYP2C9- ja CYP2C19-entsyymien vaikutuksesta, mitä seuraa uridiinidifosfaatti-glukuronyylitransferaasin (UDPGT) katalysoima metaboliittien glukuronidaatio. CYP3A4-, CYP2C9- tai CYP2C19-entsyymejä indusoivat lääkevalmisteet saattavat tehostaa etraviriinin puhdistumaa, mikä johtaa plasman etraviriinipitoisuuden pienenemiseen. Etraviriinin samanaikainen käyttö CYP3A4-, CYP2C9- tai CYP2C19-entsyymejä estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa pienentää etraviriinin puhdistumaa ja suurentaa etraviriinin pitoisuuksia plasmassa.

Lääkevalmisteet, joihin etraviriinin käyttö vaikuttaa

Etraviriini on CYP3A4-entsyymin heikko induktori. Etraviriinin samanaikainen käyttö pääasiassa CYP3A4-entsyymin vaikutuksesta metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa tällaisten lääkkeiden pitoisuuden pienenemiseen plasmassa, mikä saattaa heikentää tai lyhentää niiden hoitovaikutusta.

Etraviriini on CYP2C9- ja CYP2C19-entsyymien heikko estäjä. Etraviriini on myös P-glykoproteiinin heikko estäjä. Samanaikainen käyttö pääasiassa CYP2C9- tai CYP2C19-entsyymin vaikutuksesta metaboloituvien tai P-glykoproteiinin kuljettamien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa tällaisten lääkkeiden pitoisuuden suurenemiseen plasmassa, mikä saattaa tehostaa tai pidentää niiden hoitovaikutusta tai muuttaa niiden haittavaikutusprofiilia.

Tiedossa olevat tai teoreettiset yhteisvaikutukset tiettyjen antiretroviraalisten ja muiden kuin antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa on lueteltu taulukossa 2. Taulukko ei kata kaikkia mahdollisia yhteisvaikutuksia.

Yhteisvaikutustaulukko

Taulukossa 2 kuvataan etraviriinin yhteisvaikutuksia samanaikaisesti annettavien muiden lääkevalmisteiden kanssa (suureneminen on merkitty ”↑”, pieneneminen ”↓”, ei muutosta ”↔”, ei tutkittu ”ND”, luottamusväli ”CI”).

Taulukko 2. Yhteisvaikutukset ja annossuositukset samanaikaisessa käytössä muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmiste (terapeuttisen ryhmän mukaan luokiteltuna)	Vaikutus lääkeainepitoisuuksiin Pienimmän neliösumman keskimääräinen suhde (90 % luottamusväli; 1,00 = ei vaikutusta)	Suosituks samanaikaiseen käyttöön liittyen
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Antiretroviruslääkkeet		
<i>NRTI-lääkkeet (nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät)</i>		
Didanosiiini 400 mg kerran vuorokaudessa	<u>didanosiiini</u> AUC ↔ 0,99 (0,79–1,25) C _{min} ND C _{max} ↔ 0,91 (0,58–1,42) <u>etraviriini</u> AUC ↔ 1,11 (0,99–1,25) C _{min} ↔ 1,05 (0,93–1,18) C _{max} ↔ 1,16 (1,02–1,32)	Merkittävää vaikutusta didanosiiinin tai etraviriinin farmakokineettisiin muuttujiin ei havaittu. INTELENCE-tabletteja ja didanosiiinia voidaan käyttää yhdessä ilman annosmuutoksia.
Tenofoviiri-disoproksiili 245 mg kerran vuorokaudessa ^b	<u>tenofoviiri</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>etraviriini</u> AUC ↓ 0,81 (0,75–0,88) C _{min} ↓ 0,82 (0,73–0,91) C _{max} ↓ 0,81 (0,75–0,88)	Merkittävää vaikutusta tenofoviirin tai etraviriinin farmakokineettisiin muuttujiin ei havaittu. INTELENCE-tabletteja ja tenofoviiriä voidaan käyttää yhdessä ilman annosmuutoksia.
Muut NRTI-lääkkeet	Ei tutkittu, mutta yhteisvaikutuksia ei odoteta esiintyvän, koska muut NRTI-lääkkeet (esim. abakaviiri, emtrisitabiini, lamivudiini, stavudiini ja tsidovudiini) eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta.	INTELENCE-valmistetta voidaan käyttää yhdessä näiden NRTI-lääkkeiden kanssa ilman annosmuutoksia.
<i>NNRTI-lääkkeet (ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät)</i>		
Efavirentsi Nevirapiini Rilpiviriini	Kahden NNRTI-lääkkeen yhdistelmähoito ei ole osoittautunut hyödylliseksi. Etraviriinin samanaikainen käyttö efavirentsin tai nevirapiinin kanssa voi aiheuttaa plasman etraviriinipitoisuuksien huomattavaa pienenemistä ja siten etraviriinin vaikutuksen heikkenemistä. Etraviriinin samanaikainen käyttö rilpiviriinin kanssa voi aiheuttaa plasman rilpiviriinipitoisuuden pienenemistä ja rilpiviriinihoidon vaikutuksen heikkenemistä.	INTELENCE-tablettien ja muiden NNRTI-lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella.
<i>HIV-proteasiin estäjät - tehostamattomat (eli ilman samanaikaista pientä ritonaviiriannosta)</i>		
Indinaviiri	Etraviriinin samanaikainen käyttö indinaviirin kanssa voi aiheuttaa plasman indinaviiripitoisuuksien huomattavaa pienenemistä ja siten indinaviirihoitoon vaikutuksen heikkenemistä.	INTELENCE-tablettien ja indinaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella.
<i>HIV-proteasiin estäjät - pienellä ritonaviiriannoksella tehostetut</i>		
Atatsanaviiri/ritona-viiri 300/100 mg kerran vuorokaudessa	<u>atatsanaviiri</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>etraviriini</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-tabletteja voidaan käyttää yhdessä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa ilman annosmuutoksia.

Darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa	<u>darunaviiri</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>etraviriini</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-tabletteja voidaan käyttää yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa ilman annosmuutoksia (ks. myös kohta 5.1).
Fosamprenaviiri/ ritonaviiri 700/100 mg kahdesti vuorokaudessa	<u>amprenaviiri</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>etraviriini</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Amprenaviirin tai fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän annosta saattaa olla tarpeen pienentää, kun niitä käytetään samanaikaisesti INTELENCE-tablettien kanssa. Annoksen pienentämisessä voidaan harkita oraaliliuoksen käyttämistä.
Lopinaviiri/ritonaviiri (tabletti) 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa	<u>lopinaviiri</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>etraviriini</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-tabletteja voidaan käyttää yhdessä lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa ilman annosmuutoksia.
Sakinaviiri/ritonaviiri 1 000/100 mg kahdesti vuorokaudessa	<u>sakinaviiri</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>etraviriini</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-tabletteja voidaan käyttää yhdessä sakinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa ilman annosmuutoksia.
Tipranaviiri/ritonaviiri 500/200 mg kahdesti vuorokaudessa	<u>tipranaviiri</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>etraviriini</u> AUC ↓ 0,24 (0,18–0,33) C _{min} ↓ 0,18 (0,13–0,25) C _{max} ↓ 0,29 (0,22–0,40)	INTELENCE-tablettien samanaikaista käyttöä tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
<i>HIV-proteasiin estäjät - kabisistaatilla tehostetut</i>		
Atatsanaviiri/kobisistaatti Darunaviiri/kobisistaatti	Ei tutkittu. Etraviriinin samanaikainen käyttö atatsanaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän tai darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa saattaa pienentää proteasiin estäjän tai kobisistaatin pitoisuutta plasmassa, mikä saattaa johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	INTELENCE-tablettien samanaikaista käyttöä atatsanaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän tai darunaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa ei suositella.

<i>CCR5:n estäjät</i>		
<p>Maraviroki 300 mg kahdesti vuorokaudessa</p> <p>Maraviroki/darunaviiri/ritonaviiri 150/600/100 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p><u>maraviroki</u> AUC ↓ 0,47 (0,38–0,58) C_{min} ↓ 0,61 (0,53–0,71) C_{max} ↓ 0,40 (0,28–0,57)</p> <p><u>etraviriini</u> AUC ↔ 1,06 (0,99–1,14) C_{min} ↔ 1,08 (0,98–1,19) C_{max} ↔ 1,05 (0,95–1,17)</p> <p><u>maraviroki*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57–3,74) C_{min} ↑ 5,27 (4,51–6,15) C_{max} ↑ 1,77 (1,20–2,60) * verrattuna maravirokiin 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa</p>	<p>Maravirokin suositeltu annos, kun sitä käytetään yhdistelmänä INTELENCE-tablettien ja jonkin proteaasin estäjän kanssa, on 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, lukuun ottamatta fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää, jota ei suositella käytettäväksi maravirokin kanssa. INTELENCE-tablettien annostusta ei tarvitse muuttaa. Ks. myös kohta 4.4.</p>
<i>Fuusionestäjät</i>		
<p>Enfuvirtidi 90 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p><u>etraviriini*</u> AUC ↔^a C_{0h} ↔^a Enfuvirtidipitoisuuksia ei ole tutkittu, ja vaikutuksia niihin ei odoteta esiintyvän. * perustuu populaatiofarmakokineettisiin analyyseihin</p>	<p>INTELENCE-tablettien ja enfuvirtidin samanaikaisessa käytössä ei odoteta esiintyvän yhteisvaikutuksia.</p>
<i>Integraasientsyymiestäjät (integrase strand transfer inhibitors)</i>		
<p>Dolutegraviiri 50 mg kerran vuorokaudessa</p> <p>Dolutegraviiri + darunaviiri/ritonaviiri 50 mg kerran vuorokaudessa + 600/100 mg kahdesti vuorokaudessa</p> <p>Dolutegraviiri + lopinaviiri/ritonaviiri 50 mg kerran vuorokaudessa + 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa</p>	<p><u>dolutegraviiri</u> AUC ↓ 0,29 (0,26–0,34) C_{min} ↓ 0,12 (0,09–0,16) C_{max} ↓ 0,48 (0,43–0,54)</p> <p><u>etraviriini</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a</p> <p><u>dolutegraviiri</u> AUC ↓ 0,75 (0,69–0,81) C_{min} ↓ 0,63 (0,52–0,77) C_{max} ↓ 0,88 (0,78–1,00)</p> <p><u>etraviriini</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a</p> <p><u>dolutegraviiri</u> AUC ↔ 1,11 (1,02–1,20) C_{min} ↑ 1,28 (1,13–1,45) C_{max} ↔ 1,07 (1,02–1,13)</p> <p><u>etraviriini</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a</p>	<p>Etraviriini pienensi huomattavasti dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa. Darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän tai lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö vähensi, ja atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikainen käyttö oletettavasti vähentää etraviriinin dolutegraviiripitoisuutta plasmassa pienentävää vaikutusta.</p> <p>INTELENCE-tabletteja voi käyttää dolutegraviirin kanssa vain, jos samaan aikaan käytetään atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää, darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää tai lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää. Tällaista yhdistelmää voidaan käyttää ilman annosmuutoksia.</p>

Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa	<u>raltegraviiri</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>etraviriini</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-tabletteja ja raltegraviiria voidaan käyttää yhdessä ilman annosmuutoksia.
SYDÄMEN RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Digoksiini 0,5 mg kerta-annos	<u>digoksiini</u> AUC ↑ 1,18 (0,90–1,56) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,19 (0,96–1,49)	INTELENCE-tabletteja ja digoksiinia voidaan käyttää yhdessä ilman annosmuutoksia. Digoksiinipitoisuuksien seuranta suositellaan, kun digoksiinia käytetään yhdessä INTELENCE-tablettien kanssa.
Amiodaroni Bepридиili Disopyramidi Flekainidi Lidokaiini (systemisesti) Meksiletiini Propafenoni Kinidiini	Ei tutkittu. INTELENCE-hoidon voidaan odottaa pienentävän näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuutta plasmassa.	Kun rytmihäiriölääkkeitä käytetään samanaikaisesti INTELENCE-tablettien kanssa, hoidossa on noudatettava varovaisuutta ja rytmihäiriölääkkeiden pitoisuuksia suositellaan seurattavaksi hoidon aikana, mikäli mahdollista.
ANTIBIOOTIT		
Atsitromysiini	Ei tutkittu. Koska atsitromysiini eliminoituu sapen kautta, atsitromysiinin ja INTELENCE-tablettien välillä ei odoteta esiintyvän yhteisvaikutuksia.	INTELENCE-tabletteja ja atsitromysiiniä voidaan käyttää yhdessä ilman annosmuutoksia.
Klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa	<u>klaritromysiini</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-hydroksiklaritromysiini</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>etraviriini</u> AUC ↑ 1,42 (1,34–1,50) C _{min} ↑ 1,46 (1,36–1,58) C _{max} ↑ 1,46 (1,38–1,56)	Etraviriini pienensi klaritromysiinialtistusta, mutta aktiivisen metaboliitin, 14-hydroksiklaritromysiinin, pitoisuus suureni. Koska 14-hydroksiklaritromysiinin teho <i>Mycobacterium avium</i> -kompleksiin (MAC) on heikompi, kokonaisteho tähän taudinaiheuttajaan saattaa muuttua. MAC-infektion hoidossa on siksi harkittava vaihtoehtoa klaritromysiinihoidolle.
ANTIKOAGULANTIT		
Varfariini	Ei tutkittu. Etraviriinin voidaan odottaa suurentavan plasman varfariinipitoisuutta.	INR-arvon (International Normalised Ratio) seuraamista suositellaan, kun varfariinia käytetään yhdessä INTELENCE-tablettien kanssa.
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini Fenobarbitaali Fenytoiini	Ei tutkittu. Karbamatsepiinin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin voidaan odottaa pienentävän plasman etraviriinipitoisuutta.	Yhteiskäyttöä ei suositella.

SIENILÄÄKKEET		
Flukonatsoli 200 mg kerran aamulla	<u>flukonatsoli</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>etraviriini</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-tabletteja ja flukonatsolia voidaan käyttää yhdessä ilman annosmuutoksia.
Itrakonatsoli Ketokonatsoli Posakonatsoli	Ei tutkittu. Voimakas CYP3A4-entsyymien estäjä <u>posakonatsoli</u> saattaa suurentaa plasman etraviriinipitoisuutta. <u>Itrakonatsoli</u> ja <u>ketokonatsoli</u> ovat CYP3A4-entsyymien voimakkaita estäjiä ja substraatteja. Etraviriinin ja itrakonatsolin tai ketokonatsolin samanaikainen systeeminen käyttö saattaa suurentaa plasman etraviriinipitoisuutta. Etraviriini saattaa samalla pienentää plasman itrakonatsoli- tai ketokonatsolipitoisuutta.	INTELENCE-tabletteja ja näitä sienilääkkeitä voidaan käyttää yhdessä ilman annosmuutoksia.
Vorikonatsoli 200 mg kahdesti vuorokaudessa	<u>vorikonatsoli</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>etraviriini</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-tabletteja ja vorikonatsolia voidaan käyttää yhdessä ilman annosmuutoksia.
MALARIALÄÄKKEET		
Artemeetteri/ lumefantriini 80/480 mg, 6 annosta, jotka annetaan 0., 8., 24., 36., 48. ja 60. tunti	<u>artemeetteri</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>dihydroartemisiniini</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>lumefantriini</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>etraviriini</u> AUC ↔ 1,10 (1,06–1,15) C _{min} ↔ 1,08 (1,04–1,14) C _{max} ↔ 1,11 (1,06–1,17)	Vastetta malarialääkkeille on seurattava tarkoin, kun niitä käytetään samanaikaisesti INTELENCE-tablettien ja artemeetterin/lumefantriinin kanssa, koska altistus artemeetterille ja/tai sen aktiiviselle metaboliitille dihydroartemisiniinille voi vähentyä, mikä saattaa heikentää malarialääkkeiden tehoa. INTELENCE-annosta ei tarvitse muuttaa.
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifampisiini Rifapentiini	Ei tutkittu. Rifampisiinin ja rifapentiinin voidaan odottaa pienentävän plasman etraviriinipitoisuutta. INTELENCE-tabletteja tulee käyttää yhdistelmänä tehostetun proteaasin estäjähoidon kanssa. Rifampisiinin käyttö yhdessä tehostetun proteaasin estäjähoidon kanssa on vasta-aiheista.	Yhteiskäyttöä ei suositella.

Rifabutiini 300 mg kerran vuorokaudessa	<p>Yhdistelmänä tehostetun proteaasin estäjän kanssa: Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Aiempien tietojen perusteella etraviriinialtistuksen voidaan odottaa pienenevän kun taas rifabutiinialtistuksen ja erityisesti 25-O-desasetyylirifabutiinialtistuksen voidaan odottaa suurenevan.</p> <p>Ilman tehostettua proteaasin estäjää (etraviriinin suositellusta käyttöaiheesta poiketen): <u>rifabutiini</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-desasetyylirifabutiini</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>etraviriini</u> AUC ↓ 0,63 (0,54–0,74) C_{min} ↓ 0,65 (0,56–0,74) C_{max} ↓ 0,63 (0,53–0,74)</p>	INTELENCE-tablettien ja tehostetun proteaasin estäjän yhdistelmän ja rifabutiinin yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta, koska siihen liittyy etraviriinialtistuksen pienenemisen ja rifabutiini- ja 25-O-desasetyylirifabutiini altistuksen suurenemisen vaara. Virologisen vasteen ja rifabutiinin käyttöön liittyvien haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan. Tarvittava rifabutiiniannoksen muutos on tarkistettava yhdessä sen kanssa käytettävän tehostetun proteaasin estäjän valmisteyhteenvedosta.
BENTSODIATSEPIINIT		
Diatsepaami	Ei tutkittu. Etraviriinin odotetaan suurentavan plasman diatsepaamipitoisuutta.	Vaihtoehtoja diatsepaamille on harkittava.
KORTIKOSTEROIDIT		
Deksametasoni (systemisesti)	Ei tutkittu. Deksametasonin odotetaan pienentävän plasman etraviriinipitoisuutta.	Systemisesti annettavaa deksametasonia on käytettävä varoen tai muita hoitovaihtoehtoja on harkittava etenkin pitkäaikaishoidossa.
ESTROGEENIPOHJAISET EHKÄISYVALMISTEET		
Etinyyliestradioli 0,035 mg kerran vuorokaudessa Noretisteroni 1 mg kerran vuorokaudessa	<p><u>etinyyliestradioli</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>noretisteroni</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>etraviriini</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a</p>	Estrogeeni- ja/tai progestiinipohjaisia ehkäisyvalmisteita ja INTELENCE-tabletteja voidaan käyttää yhdessä ilman annosmuutoksia.
HEPATIITTI C -VIRUKSEEN (HCV) SUORAAN VAIKUTTAVAT VIRUSLÄÄKKEET		
Ribaviriini	Ei tutkittu, mutta yhteisvaikutuksia ei odoteta esiintyvän, koska ribaviriini eliminoituu munuaisten kautta.	INTELENCE-tabletteja ja ribaviriinia voidaan käyttää yhdessä ilman annosmuutoksia.
Daklatasviiri	Ei tutkittu. Etraviriinin ja daklatasviirin samanaikainen käyttö saattaa pienentää daklatasviiripitoisuutta.	INTELENCE-tablettien ja daklatasviiriin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Elbasviiri/gratsopreviiri	Ei tutkittu. Etraviriinin samanaikainen käyttö elbasviirin ja gratsopreviirin yhdistelmän kanssa saattaa pienentää elbasviiri- ja gratsopreviiripitoisuutta, jolloin elbasviirin ja gratsopreviirin yhdistelmän terapeuttinen vaikutus saattaa heikentyä.	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei tutkittu. Mäkikuisman odotetaan pienentävän plasman etraviriinipitoisuutta.	Yhteiskäyttöä ei suositella.
HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
Atorvastatiini 40 mg kerran vuorokaudessa	<u>atorvastatiini</u> AUC ↓ 0,63 (0,58–0,68) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,04 (0,84–1,30) <u>2-hydroksiatorvastatiini</u> AUC ↑ 1,27 (1,19–1,36) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,76 (1,60–1,94) <u>etraviriini</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-tabletteja ja atorvastatiinia voidaan käyttää yhdessä ilman annosmuutoksia. Atorvastatiinin annosta saattaa kuitenkin olla tarpeen muuttaa kliinisen vasteen perusteella.
Fluvastatiini Lovastatiini Pravastatiini Rosuvastatiini Simvastatiini	Ei tutkittu. <u>Pravastatiinin</u> ja etraviriinin välillä ei odoteta esiintyvän yhteisvaikutuksia. <u>Lovastatiini</u> , <u>rosuvastatiini</u> ja <u>simvastatiini</u> ovat CYP3A4-entsyymien substraatteja, ja samanaikainen käyttö etraviriinin kanssa saattaa johtaa HMG-CoA-reduktaasin estäjien pitoisuuden pienemiseen plasmassa. <u>Fluvastatiini</u> ja <u>rosuvastatiini</u> metaboloituvat CYP2C9-entsyymien välityksellä, ja etraviriinin samanaikainen käyttö saattaa johtaa HMG-CoA-reduktaasin estäjien pitoisuuden suurenemiseen plasmassa.	Näiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.
H₂-RESEPTORIN ANTAGONISTIT		
Ranitidiini 150 mg kahdesti vuorokaudessa	<u>etraviriini</u> AUC ↓ 0,86 (0,76–0,97) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,94 (0,75–1,17)	INTELENCE-tabletteja voidaan käyttää yhdessä H ₂ -reseptorin antagonistien kanssa ilman annosmuutoksia.
IMMUNOSUPPRESSIIVISET LÄÄKKEET		
Siklosporiini Sirolimuusi Takrolimuusi	Ei tutkittu. Etraviriinin odotetaan pienentävän siklosporiinin, sirolimuusin ja takrolimuusin pitoisuuksia plasmassa.	Systemisesti annettavien immunosuppressiivisten lääkkeiden ja INTELENCE-tablettien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta, koska plasman siklosporiini-, sirolimuusi- ja takrolimuusipitoisuus saattaa muuttua INTELENCE-tablettien samanaikaisen käytön yhteydessä.

HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET		
Metadoni yksilöllinen annos 60– 130 mg kerran vuorokaudessa	<u>R(-)-metadoni</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(+)-metadoni</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>etraviriini</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Kliininen tila ei edellyttänyt metadoniannostuksen muuttamista samanaikaisen INTELENCE-hoidon aikana tai sen jälkeen.
FOSFODIESTERAASI TYYPPI 5:N (PDE5) ESTÄJÄT		
Sildenafilifiili 50 mg kerta- annos Tadalafiili Vardenafiili	<u>sildenafilifiili</u> AUC ↓ 0,43 (0,36–0,51) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,55 (0,40–0,75) <u>N-desmetyylisildenafilifiili</u> AUC ↓ 0,59 (0,52–0,68) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,75 (0,59–0,96)	PDE5-estäjien ja INTELENCE-tablettien samanaikainen käyttö saattaa edellyttää PDE5-estäjän annoksen muuttamista, jotta saadaan haluttu kliininen vaikutus.
AGGREGAATION ESTÄJÄT		
Klopidogreeli	<i>In vitro</i> -tutkimukset osoittavat, että etraviriinilla on CYP2C19-entsyymien toimintaa estäviä ominaisuuksia. Siksi on mahdollista, että etraviriini voi estää klopidogreelin metaboloitumista sen aktiiviseksi metaboliitiksi estämällä CYP2C19-entsyymien toimintaa <i>in vivo</i> . Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.	Varotoimenä suositellaan välttämään etraviriinin ja klopidogreelin yhteiskäyttöä.
PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT		
Omepratsoli 40 mg kerran vuorokaudessa	<u>etraviriini</u> AUC ↑ 1,41 (1,22–1,62) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,17 (0,96–1,43)	INTELENCE-tabletteja voidaan käyttää samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa ilman annosmuutoksia.
SELEKTIIVISET SEROTONIININ TAKAISINOTON ESTÄJÄT (SSRI-LÄÄKKEET)		
Paroksetiini 20 mg kerran vuorokaudessa	<u>paroksetiini</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>etraviriini</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-tabletteja voidaan käyttää samanaikaisesti paroksetiinin kanssa ilman annosmuutoksia.

^a Perustuu aiemmin saatuihin vertailutietoihin.

^b Tutkimus tehtiin 300 mg:n tenofoviirisoproksiilifumaraattiannoksilla kerran vuorokaudessa

Huom: Lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia selvittävässä tutkimuksessa etraviriinista käytettiin erilaisia lääkemuotoja ja/tai annoksia, jotka kuitenkin johtivat samankaltaiseen altistukseen, joten yhden lääkemuodon osalta merkitykselliset yhteisvaikutukset ovat siksi merkityksellisiä myös toisen lääkemuodon osalta.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Päätettäessä antiretroviruslääkkeiden käytöstä HIV-infektion hoitoon raskauden aikana sekä äidistä vastasyntyneeseen siirtyvän HIV-infektion riskin pienentämiseen on yleensä otettava huomioon sekä eläinkokeista saadut tiedot että raskaana olevien naisten hoidosta saatu kliininen kokemus, jotta voidaan arvioida hoidon turvallisuutta sikiölle.

Valmiste on havaittu läpäisevän istukan tiineillä rotilla, mutta ei tiedetä, läpäiseekö etraviriini myös raskaana olevan naisen istukan. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Epämuodostumien riski ihmisellä on eläinkokeista saadun tiedon perusteella epätodennäköinen. Kliinisissä tiedoissa ei ole tullut esiin turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, mutta tietoa on hyvin vähän.

Imetys

Etraviriini erittyy ihmisen rintamaitoon.

Imeväiseen kohdistuvien mahdollisten haittavaikutusten takia naisia pitää neuvoa olemaan imettämättä INTELENCE-hoidon aikana. On suositeltavaa, että naiset, joilla on HIV, eivät imetä HIV-tartunnan siirtymisen välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Etraviriinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tietoa ihmisellä. Rotilla etraviriinihoito ei vaikuttanut paritteluun eikä hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

INTELENCE-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. INTELENCE-valmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Etraviriinihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu haittavaikutuksina uneliaisuutta ja huimausta, mikä pitää ottaa huomioon arvioitaessa potilaan ajokykyä ja koneiden käyttökykyä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kun kaikki etraviriiniin käytössä raportoidut voimakkuudeltaan erilaiset haitat otettiin huomioon, yleisimmät (ilmaantuvuus ≥ 10 %) haittavaikutukset olivat ihottuma, ripuli, pahoinvointi ja päänsärky. Vaiheen III tutkimuksissa haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 7,2 % etraviriinihoitoa saaneista potilaista. Yleisin hoidon keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus oli ihottuma.

Haittavaikutustaulukko

Yhteenveto etraviriinihoitoa saaneilla potilailla raportoiduista haittavaikutuksista on taulukossa 3. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden perusteella. Kunkin esiintymistiheysluokan haittavaikutukset on järjestetty niiden vakavuuden mukaan (vakavin ensin). Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 3. Etraviriinin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyysluokka	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	yleinen	trombosytopenia, anemia, vähentynyt neutrofiilimäärä
	melko harvinainen	vähentynyt veren valkosolunäärä
Immuunijärjestelmä	yleinen	lääkeaineyleherkkyys
	melko harvinainen	immuunireaktivaatio-oireyhtymä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	yleinen	diabetes mellitus, hyperglykemia, hyperkolesterolemia, suurentunut veren pienitiheyksisen rasvaproteiinin (LDL) pitoisuus, hypertriglyseridemia, hyperlipidemia, dyslipidemia, ruokahaluttomuus
Psykkiset häiriöt	yleinen	ahdistuneisuus, unettomuus, unihäiriöt
	melko harvinainen	sekavuustila, desorientaatio, painajaiset, hermostuneisuus, poikkeavat unet
Hermosto	hyvin yleinen	päänsärky
	yleinen	perifeerinen neuropatia, parestesiat, hypestesia, muistinmenetyt, uneliaisuus
	melko harvinainen	kouristus, pyörtyminen, vapina, liikaunisuus, tarkkaavuuden häiriö
Silmät	yleinen	näön sumeneminen
Kuulo ja tasapainoelin	melko harvinainen	kiertohuimaus
Sydän	yleinen	sydäninfarkti
	melko harvinainen	eteisvärinä, angina pectoris
Verisuonisto	yleinen	hypertensio
	harvinainen	hemorraginen aivohalvaus ^a
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yleinen	rasitukseen liittyvä hengenahdistus
	melko harvinainen	bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	hyvin yleinen	ripuli, pahoinvointi
	yleinen	ruokatorven refluksisairaus, oksentelu, vatsakipu, vatsan pingottuneisuus, ilmavaivat, mahatulehdus, ummetus, suun kuivuminen, stomatiitti, suurentunut lipaasipitoisuus, suurentunut veren amylaasipitoisuus
	melko harvinainen	haimatulehdus, verioksennus, yökkäily
Maksa ja sappi	yleinen	suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (ALAT), suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (ASAT)
	melko harvinainen	maksatulehdus, maksan rasvoittuminen, sytolyttinen hepatiitti, maksan suurentuma
Iho ja ihonalainen kudosis	hyvin yleinen	ihottuma
	yleinen	yöhikoilu, kuiva iho, prurigo
	melko harvinainen	angioedeema ^a , kasvojen turpoaminen, liikkahikoilu
	harvinainen	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ^a , erythema multiforme ^a
	hyvin harvinainen	toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^a , yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) ^b
Munuaiset ja virtsatiet	yleinen	munuaisten vajaatoiminta, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus
Sukupuolielimet ja rinnat	melko harvinainen	gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	yleinen	väsytys
	melko harvinainen	hitaus

^a Nämä haittavaikutukset havaittiin muissa kliinisissä tutkimuksissa kuin DUET-1- ja DUET-2-tutkimuksissa.

^b Nämä haittavaikutukset on todettu etraviriinin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.

Joidenkin hättavaikutusten kuvaus

Ihottuma

Ihottuma oli yleisimmin lievää tai keskivaikeaa, tavallisesti makulaarista, makulopapulaarista tai erytematoottista, ilmeni useimmiten toisella hoitoviikolla, ja oli harvinaista neljän viikon hoidon jälkeen. Kun hoitoa jatkettiin, ihottuma parani useimmiten itsestään ja hävisi yleensä 1–2 hoitoviikon kuluessa (ks. kohta 4.4). Ihottuman ilmaantuvuus oli DUET-tutkimusten etraviriiniryhmässä naisilla yleisempää kuin miehillä (\geq luokan 2 ihottumaa raportoitiin 9/60 [15,0 %] naisella verrattuna 51/539 [9,5 %] miehellä; hoidon lopettaminen ihottuman vuoksi raportoitiin 3/60 [5,0 %] naisella verrattuna 10/539 [1,9 %] miehellä) (ks. kohta 4.4). Ihottuman vaikeusasteessa tai hoidon lopettamisessa ihottuman vuoksi ei ollut eroa sukupuolten välillä. Kliinisiä tietoja on vähän, ja lisääntyntä ihoreaktioiden riskiä ei voida sulkea pois, jos potilaalla on aiemmin ollut NNRTI-lääkkeisiin liittynyt ihoreaktio (ks. kohta 4.4).

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Immuunireaktiatio-oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloittaminen vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektiopotilaille voi laukaista tulehduksellisen reaktion oireetonta tai piilevää opportunisti-infektiota kohtaan. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti potilailla, joilla on sen tunnettuja riskitekijöitä, pitkälle edennyt HIV-tauti ja/tai pitkäaikainen altistus antiretroviraaliselle yhdistelmähoidolle. Esiintymistiheys on tuntematon (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat (1-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin saakka)

Hoidon turvallisuuden arviointi lapsilla ja nuorilla perustuu kahteen yhden hoitoryhmän tutkimukseen. PIANO (TMC125-C213) oli vaiheen II tutkimus, jossa 101 antiretroviruslääkehoitoa aiemmin saanutta HIV-1-infektiota sairastavaa pediatriasta potilasta iältään 6 vuodesta alle 18-vuotiaisiin saakka sai INTELENCE-valmistetta yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. TMC125-C234/IMPAACT P1090 oli vaiheen I/II tutkimus, jossa 26 antiretroviruslääkehoitoa aiemmin saanutta HIV-1-infektiota sairastavaa pediatriasta potilasta iältään 1 vuodesta alle 6-vuotiaisiin saakka sai INTELENCE-valmistetta yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohta 5.1).

Tutkimuksissa PIANO ja TMC125-C234/IMPAACT P1090 esiintyneiden hättavaikutusten esiintyvyys, luonne ja vaikeusaste pediatriisilla potilailla olivat vastaavat verrattuna aikuisiin. PIANO-tutkimuksessa ihottumaa raportoitiin yleisemmin naispotilailla verrattuna miespotilaisiin (\geq luokan 2 ihottumaa raportoitiin 13/64 [20,3 %] naisella verrattuna 2/37 [5,4 %] miehellä; hoidon keskeyttämissä ihottuman vuoksi raportoitiin 4/64 [6,3 %] naisella verrattuna 0/37 [0 %] mieheen) (ks. kohta 4.4). Ihottuma oli useimmiten lievää tai kohtalaista, luonteeltaan makulaarista tai papulaarista ja se ilmaantui toisella hoitoviikolla. Ihottuma parani useimmiten itsestään ja hävisi yleensä 1 hoitoviikon kuluessa.

Markkinoille tulon jälkeisessä retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa tavoitteena oli etraviriinin pitkäaikaisen turvallisuusprofiilin osoittaminen lapsilla ja nuorilla, joilla on HIV-1-infektio ja jotka saavat etraviriinia yhdessä muiden HIV-1-infektion hoitoon käytettävien antiretroviruslääkkeiden kanssa (N = 182). Tutkimuksessa raportoitu Stevens–Johnsonin oireyhtymän ilmaantuvuus oli suurempi (1 %) kuin aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu (< 0,1 %).

Muut erityiset potilasryhmät

Samanaikaista hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C-virusinfektiota sairastavat

DUET-1- ja DUET-2-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä maksahaittojen ilmaantuvuus näytti olevan suurempi etraviriinihoitoa saaneilla samanaikaista infektiota sairastavilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla samanaikaista infektiota sairastavilla potilailla. INTELENCE-hoidon antamisessa näille potilaille on noudatettava varovaisuutta (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireisesta etraviriiniyliannoksesta ei ole tietoja, mutta yleisimmät etraviriiniin liittyvät haittavaikutukset eli ihottuma, ripuli, pahoinvointi ja päänsärky olisivat todennäköisesti yleisimpiä oireita. Etraviriiniyliannostukseen ei ole olemassa mitään spesifistä vastalääkettä. INTELENCE-yliannostusta tulee hoitaa oireenmukaisesti, mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu. Etraviriini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, joten sitä ei todennäköisesti pystytä poistamaan juurikaan elimistöstä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, muut kuin nukleosidirakenteiset, ATC-koodi: J05AG04.

Vaikutusmekanismi

Etraviriini on ihmisen immuunikatoviruksen, tyypin 1 (HIV-1) ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NNRTI). Etraviriini sitoutuu suoraan käänteiskopioijaentsyymiin ja estää RNA- ja DNA-riippuvaista DNA-polymeraasi-vaikutusta häiritsemällä entsyymien katalyyttikohtaa.

Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

Etraviriini tehoaa T-solinjien ja primäärisolujen villiin HIV-1-kantaan siten, että EC₅₀-arvojen mediaani on 0,9–5,5 nM. Etraviriini tehoaa HIV-1-virusryhmän M (alatyypit A, B, C, D, E, F ja G) primaarisiin isolaatteihin EC₅₀-arvon vaihteluvälillä 0,3–1,7 nM ja HIV-1-virusryhmän O primaarisiin isolaatteihin EC₅₀-arvon vaihteluvälillä 11,5–21,7 nM. Vaikka etraviriini tehoaa *in vitro* villiin HIV-2-kantaan EC₅₀-arvon mediaanin vaihteluvälillä 5,7–7,2 mikrom, etraviriinia ei suositella HIV-2-infektion hoitoon, koska kliiniset tiedot puuttuvat. Etraviriini tehoaa myös nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjille ja/tai proteaasin estäjille resistentteihin HIV-1-viruskantoihin. Lisäksi etraviriinin EC₅₀-arvon kerrannaisuusmuutos (FC, fold change) on ≤ 3 60 %:ssa 6 171:stä NNRTI-resistentistä kliinisestä isolaatista.

Resistenssi

Etraviriinin tehoa suhteessa lähtötilanteen NNRTI-resistenssiin on tutkittu pääasiassa antamalla etraviriinia yhdessä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa (DUET-1 ja DUET-2). Tehostetut proteaasin estäjät, kuten darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä, estävät resistenssin kehittymistä tehokkaammin kuin muihin ryhmiin kuuluvat antiretroviruslääkkeet. Etraviriinin tehon alenemisen raja-arvo (> 2 etraviriiniin liittyvää mutaatiota lähtötilanteessa, ks. kliinisten tutkimusten tulokset) sovelletaan tilanteessa, jossa etraviriinia annetaan yhdessä tehostetun proteaasin estäjän kanssa. Tämä raja-arvo saattaa olla pienempi, kun antiretroviraaliseen yhdistelmähoitoon ei sisälly tehostettua proteaasin estäjää.

Vaiheen III DUET-1- ja DUET-2-tutkimuksissa yleisimmin kehittyvät mutaatiot potilailla, jotka eivät saaneet virologista vastetta etraviriinia sisältävään hoitoon, olivat V108I, V179F, V179I, Y181C ja Y181I. Näitä kehittyi tavallisesti potilaille, joilla oli useita muita NNRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita (RAM, resistance-associated mutations). Kaikissa muissa HIV-1-infektiota sairastavilla potilailla tehdyissä etraviriinitutkimuksissa kehittyi tavallisimmin seuraavia mutaatioita: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C ja H221Y.

Ristiresistenssi

Jos potilas ei saa virologista vastetta etraviriinia sisältävään hoitoon, potilaan hoitamista efavirensillä tai nevirapiinilla ei suositella.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aiempaa hoitoa saaneet aikuispotilaat

Keskeiset tutkimukset

Näyttö etraviriinihoidon tehosta perustuu kahdesta vaiheen III DUET-1- ja DUET-2-tutkimuksesta 48 viikon jälkeen saatuihin tietoihin. Tutkimusten koeasetelma oli samanlainen ja kummassakin tutkimuksessa etraviriinihoidon teho oli samankaltainen. Seuraavassa esitetään näiden kahden tutkimuksen yhdistetyt tiedot.

Tiedot tutkimuksista:

- Koeasetelma: satunnaistettu (1:1), kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu
- Hoito: etraviriini tai lumelääke, jonka lisäksi peruslääkityksenä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä, tutkijan valitsevat N(t)RTI-lääkkeet ja valinnaisena enfuvirtidi.
- Keskeiset sisäänottokriteerit:
 - plasman HIV-1-viruskuorma >5 000 HIV-1 RNA -kopiota/ml seulontavaiheessa
 - yksi tai useampi NNRTI-resistenssiin liittyvä mutaatio (RAM) seulontavaiheessa tai aiemmassa genotyyppianalyysissä (eli tallentunut resistenssi)
 - kolme tai useampia primaarisia PI-mutaatioita seulontavaiheessa
 - potilas saanut säännöllistä antiretroviruslääkehoitoa vähintään kahdeksan viikon ajan.
- Stratifikaatio: Satunnaistamisessa ryhmät stratifioitiin peruslääkitykseen liitettävän enfuvirtidin aiotun käytön, aiemman darunaviirin käytön ja seulontavaiheessa todetun viruskuorman perusteella.
- Virologiseksi vasteeksi määriteltiin mittauskynnyksen alapuolella olevan viruskuorman vahvistettu saavuttaminen (< 50 HIV-1 RNA -kopiota/ml).

Yhteenveto tehon osoittavista tuloksista:

Taulukko 4. DUET-1- ja DUET-2-tutkimusten yhdistetyt tiedot 48 viikon jälkeen

	Etraviriini + peruslääkitys N = 599	Lumelääke + peruslääkitys N= 604	Hoitojen välinen ero (95 %:n luottamusväli)
<i>Potilaiden tiedot hoidon alussa</i>			
Plasman HIV-1 RNA -pitoisuuden mediaani	4,8 log ₁₀ kopiota/ml	4,8 log ₁₀ kopiota/ml	
CD4-soluarvon mediaani	99 x 10 ⁶ kpl/l	109 x 10 ⁶ kpl/l	
<i>Hoitotulokset</i>			
Viruskuorman vahvistettu olevan mittauskynnyksen alapuolella (< 50 HIV-1 RNA -kopiota/ml) ^a n (%)			
Yhteensä	363 (60,6 %)	240 (39,7 %)	20,9 % (15,3 %, 26,4 %) ^d
Enfuvirtidi käytössä uutena lääkkeenä (<i>de novo</i> -potilaat)	109 (71,2 %)	93 (58,5 %)	12,8 % (2,3 %; 23,2 %) ^f
Enfuvirtidi käytössä uudelleen tai ei käytössä lainkaan (ei <i>de novo</i>)	254 (57,0 %)	147 (33,0 %)	23,9 % (17,6 %; 30,3 %) ^f
<400 HIV-1 RNA -kopiota/ml ^a n (%)	428 (71,5 %)	286 (47,4 %)	24,1 % (18,7 %, 29,5 %) ^d
Keskimääräinen HIV-1 RNA log ₁₀ -muutos lähtötilanteeseen verrattuna (log ₁₀ kopiota/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8, -0,5) ^c
CD4-soluarvon keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna (x 10 ⁶ /l) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4, 38,5) ^c
AIDS-vaiheen määrittävä sairaus ja/tai kuolema n (%)	35 (5,8 %)	59 (9,8 %)	-3,9 % (-6,9 %, -0,9 %) ^e

^a Paikkaukset TLOVR-algoritmin (TLOVR = Time to Loss of Virologic response, aika virologisen vasteen häviämiseen) mukaisesti

^b Tutkimuksen keskeyttänyt luetaan epäonnistumiseksi (NC = F, non-completer = failure).

^c Hoidon erot perustuvat ANCOVA-mallin pienimmän neliösumman menetelmään, jossa huomioidaan myös stratifikaatiotekijät. HIV-1 RNA:n keskimääräisen vähenemisen p-arvo < 0,0001, CD4-solumäärän keskimääräisen muutoksen p-arvo = 0,0006.

^d Luottamusväli suunnilleen vastemäärissä havaittu ero, logistisesta regressiomallista saatu p-arvo < 0,0001, missä on huomioitu myös stratifikaatiotekijät.

^e Luottamusväli suunnilleen vastemäärissä havaittu ero, p-arvo = 0,0408.

^f Vasteiden havaittujen muutosten mukainen luottamusväli; P-arvo CMH-testistä, joka kontrolloi stratifikaatiotekijöitä = 0,0199 *de novo* -potilailla, ja < 0,0001 muilla kuin *de novo* -potilailla.

Koska hoidon ja enfuvirtidin välillä esiintyi merkitsevä yhteisvaikutus, ensisijainen analyysi tehtiin kahdesta enfuvirtidiositteesta (potilaat, jotka saivat enfuvirtidia uudelleen tai eivät saaneet enfuvirtidia lainkaan, verrattuna potilaisiin, jotka saivat enfuvirtidia uutena lääkkeenä eli *de novo* -potilaat). DUET-1- ja DUET-2-tutkimusten hoitoviikon 48 yhdistettyjen tulosten analyysi osoitti, että etraviriinia saaneen hoitoryhmän tulokset olivat paremmat kuin lumelääkeryhmän tulokset riippumatta siitä saivatko potilaat enfuvirtidia uutena lääkkeenä (p-arvo = 0,0199) vai eivät (p-arvo < 0,0001). Tämän analyysin (48. hoitoviikon tiedot) enfuvirtidiositteiden mukaiset tiedot on esitetty taulukossa 4.

Lumelääkeryhmään verrattuna merkitsevästi harvemmat etraviriinihoitoryhmän potilaat saavuttivat kliinisen päätetapahtuman (AIDS-vaiheen määrittelevä sairaus ja/tai kuolema) ($p = 0,0408$).

Alaryhmien virologisen vasteen (määritelty viruskuormaksi <50 HIV-1 RNA -kopiota/ml) analyysi tutkimusviikolla 48 lähtötilanteen viruskuormaan ja CD4-solumäärään verrattuna (DUET-tutkimusten yhdistetyt tiedot) esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5. DUET-1- ja DUET-2-tutkimusten yhdistetyt tiedot

Alaryhmät	Niiden potilaiden osuus, joilla HIV-1 RNA <50 kopiota/ml viikolla 48	
	Etraviriini + peruslääkitys n = 599	Lumelääke + peruslääkitys n = 604
HIV-1 RNA lähtötilanteessa		
< 30 000 kopiota/ml	75,8 %	55,7 %
$\geq 30 000$ ja $< 100 000$ kopiota/ml	61,2 %	38,5 %
$\geq 100 000$ kopiota/ml	49,1 %	28,1 %
CD4-solumäärä lähtötilanteessa ($\times 10^6/l$)		
< 50	45,1 %	21,5 %
≥ 50 ja < 200	65,4 %	47,6 %
≥ 200 ja < 350	73,9 %	52,0 %
≥ 350	72,4 %	50,8 %

Huom.: Paikkaukset TLOVR-algoritmilla (TLOVR = Time to Loss of Virologic response, aika virologisen vasteen häviämiseen) mukaisesti.

Lähtötilanteen genotyyppi- tai fenotyyppianalyysi ja virologisen hoitotuloksen analyysi

Kun DUET-1- ja DUET-2-tutkimuksissa esiintyi lähtötilanteessa kolme tai useampi seuraavista mutaatioista V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A ja G190S (etraviriiniresistenssiin liittyvät mutaatiot), siihen liittyi heikentynyt virologinen vaste etraviriinihoidolle (ks. taulukko 6). Näitä yksittäisiä mutaatioita esiintyi muiden NNRTI-resistenssiin liittyvien mutaatioiden yhteydessä. V179F-mutaatiota ei esiintynyt koskaan ilman Y181C-mutaatiota.

Yksittäisten mutaatioiden tai mutaatiokaavojen merkitystä koskevat johtopäätökset voivat muuttua, kun asiasta saadaan lisätietoja. Siksi suositellaan, että aina tarkistetaan kulloinkin noudatettavat tulkintakäytännöt ennen resistenssitestien tulosten analysointia.

Taulukko 6. Niiden potilaiden osuus, joilla viruskuorma oli < 50 HIV-1 RNA -kopiota/ml hoitoviikolla 48, esitettynä etraviriiniresistenssiin liittyvien mutaatioiden lähtötilanteen lukumäärän mukaan. Näistä DUET-1- ja DUET-2-tutkimusten yhdistetyistä tiedoista on poistettu tutkimuspotilaat, joiden hoito lopetettiin muusta syystä kuin virologisen vasteen puuttumisen johdosta.

Etraviriiniresistenssiin* liittyvien mutaatioiden lukumäärä lähtötilanteessa	Etraviriinihoitoryhmät N = 549	
	Enfuvirtidi käytössä uudelleen / ei käytössä lainkaan	Enfuvirtidi käytössä uutena lääkkeenä (<i>de novo</i> -potilaat)
Kaikki mutaatiomäärät yhteensä	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)

	Lumelääkeryhmät N = 569	
Kaikki mutaatiomäärät yhteensä	37,1 % (147/396)	64,1 % (93/145)

* Etraviriiniresistenssiin liittyvät mutaatiot = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S
Huom.: DUET-tutkimusten kaikki potilaat saivat darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sisältävää peruslääkitystä, tutkijan valitsemaa NRTI-lääkettä ja valinnaisesti enfuvirtidia.

DUET-1- ja DUET-2-tutkimusten lähtötilanteessa yleisimmin esiintynyt NNRTI-mutaatio oli K103N. Yksinään esiintyessään sen ei todettu olevan etraviriiniresistenssiin liittyvä mutaatio. Tämän mutaation esiintyminen yksinään ei myöskään vaikuttanut etraviriiniryhmän vasteeseen. Tarvitaan lisätietoja, jotta voidaan päätellä K103N-mutaation vaikutus muiden NNRTI-mutaatioiden yhteydessä.

Tiedot DUET-tutkimuksista viittaavat siihen, että etraviriinin hoitoa edeltävän EC₅₀-arvon kerrannaisuusmuutos (FC, fold change) on virologisen vasteen ennustava tekijä. Vaste heikkenee asteittain, kun kerrannaisuusmuutos ylittää arvot FC 3 ja FC 13. Kerrannaisuusmuutoksen alaryhmät perustuvat DUET-1- ja DUET-2-tutkimusten valikoituihin potilasjoukkoihin eikä niiden ole tarkoitus kuvata etraviriinin ehdottomia kliinisiä herkkyysraja-arvoja.

Eksploraatiivinen suora vertailu (head-to-head) proteaasin estäjään potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet proteaasin estäjähoitoa (tutkimus TMC125-C227)

TMC125-C227 oli eksploraatiivinen, satunnaistettu, vaikuttavalla aineella kontrolloitu avoin tutkimus, jossa selvitettiin etraviriinin turvallisuutta ja tehoa hoito-ohjelmassa, joka ei ole tämänhetkisen hyväksytyin käyttöaiheen mukainen. TMC125-C227-tutkimuksessa etraviriinin (N = 59) annettiin yhdessä tutkijan valitsemien kahden NRTI-lääkkeen kanssa (eli ilman ritonaviirilla tehostettua proteaasin estäjää) ja sitä verrattiin tutkijan valitseman proteaasin estäjän ja kahden NRTI-lääkkeen yhdistelmään (N = 57). Tutkimuspotilasjoukko koostui potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa proteaasin estäjillä, mutta jotka olivat saaneet aiemmin hoitoa NNRTI-lääkkeillä ja joiden kohdalla oli näyttöä NNRTI-resistenssistä.

Hoitoviikolla 12 virologinen vaste oli suurempi proteaasin estäjää saaneella verrokkiryhmällä (-2,2 log₁₀ kopiota/ml lähtötilanteeseen verrattuna, n = 53) verrattuna etraviriiniryhmään (-1,4 log₁₀ kopiota/ml lähtötilanteeseen verrattuna, n = 40). Tämä hoitoryhmien välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä.

Näiden tutkimustulosten perusteella etraviriinihoitoa ei suositella käytettäväksi yhdistelmänä pelkästään N(t)RTI-lääkkeiden kanssa potilailla, jotka eivät ole saaneet virologista vastetta NNRTI- ja N(t)RTI-lääkkeitä sisältävillä hoito-ohjelmilla.

Pediatriset potilaat

Aiempaa hoitoa saaneet pediatriset potilaat (6-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin saakka)

PIANO oli yhdellä ryhmällä toteutettu vaiheen II tutkimus, jossa selvitettiin etraviriinin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa 101 antiretroviruslääkehoitoa aiemmin saaneella HIV-1-infektiota sairastavalla pediatrisella potilaalla, jotka olivat iältään 6-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin saakka ja painoivat vähintään 16 kg. Tutkimukseen mukaan otetut potilaat käyttivät säännöllisesti viruslääkehoitoa, joka ei kuitenkaan tehonnut virologisesti, joten potilaiden plasman HIV-1 RNA -viruskuormaksi oli varmistettu ≥ 500 kopiota/ml. Viruksen edellytettiin seulontavaiheessa olevan herkkä etraviriinille.

Plasman HIV-1 RNA -pitoisuuden mediaani oli lähtötilanteessa 3,9 log₁₀ kopiota/ml ja CD4-soluarvon mediaani oli lähtötilanteessa 385 x 10⁶ solua/l.

Taulukko 7. Virologiset vasteet (ITT - TLOVR), viruskuorman (\log_{10}) muutos lähtötilanteesta (NC = F), ja CD4-solujen prosenttiosuuden ja -solumäärän muutos lähtötilanteesta (NC = F) tutkimuksen TMC125-C213 ja yhdistettyjen DUET-tutkimusten viikolla 24

Tutkimus Ikä seulontajakson aikana Hoitoryhmä	TMC125-C213 6 – < 12 vuotta ETR N = 41	TMC125-C213 12 – < 18 vuotta ETR N = 60	TMC125-C213 6 – < 18 vuotta ETR N = 101	Yhdistetyt DUET- tutkimukset ≥ 18 vuotta ETR N = 599
Virologiset parametrit				
Viruserkuorma < 50 kopiota/ml viikolla 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Viruserkuorma < 400 kopiota/ml viikolla 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
≥ 1 \log_{10} väheneminen lähtötilanteesta viikolla 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Viruserkuorman \log_{10} -muutos lähtötilanteesta (kopiota/ml) viikolla 24, keskiarvo (keskivirhe) ja mediaani (vaihteluväli)	-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)
Immunologiset parametrit				
CD4-solumäärän muutos lähtötilanteesta ($\times 10^6$ solua/l), keskiarvo (keskivirhe) ja mediaani (vaihteluväli)	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)
CD4-solujen prosenttiosuuden muutos lähtötilanteesta, mediaani (vaihteluväli)	4 % (-9; 20)	3 % (-4; 14)	4 % (-9; 20)	3 % (-7; 23)

N = tietojen kattama potilasmäärä; n =havaintojen lukumäärä.

Viikolla 48 viruskuorman varmistettiin olevan TLOVR-algoritmin perusteella alle mittauskynnyksen < 50 HIV-1 RNA kopiota/ml 53,5 %:lla tutkimuspotilaista. Niiden pediatrien potilaiden osuus, joiden viruskuorma oli < 400 HIV-1 RNA kopiota/ml oli 63,4 %. Keskimuutos plasman HIV-1 RNA -viruskuormassa lähtötilanteesta viikkoon 48 mennessä oli -1,53 \log_{10} kopiota/ml, ja CD4-solumäärä oli lisääntynyt lähtötilanteesta keskimäärin 156×10^6 solua/l.

Aiemmin hoitoa saaneet pediatriiset potilaat (1-vuotiaista alle 6-vuotiaisiin saakka)

TMC125-C234/IMPAACT P1090 oli vaiheen I/II tutkimus, jossa selvitettiin INTELENCE-valmisteen farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa 20:lla antiretroviruslääkehoitoa aiemmin saaneella HIV-1-infektiota sairastavalla pediatriisella potilaalla, jotka olivat iältään 2-vuotiaista alle 6-vuotiaisiin saakka (kohortti I), ja 6:lla antiretroviruslääkehoitoa aiemmin saaneella HIV-1-infektiota sairastavalla pediatriisella potilaalla, jotka olivat iältään 1-vuotiaista alle 2-vuotiaisiin saakka (kohortti II). Kohorttiin III (≥ 2 kuukauden ikäisistä < 1-vuotiaisiin saakka) ei ole otettu yhtään potilasta. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joilla antiretroviruslääkehoito ei ollut tehonnut virologisesti vähintään 8 viikkoon tai hoito oli ollut keskeytettynä vähintään 4 viikon ajan ja antiretroviruslääkehoito ei ollut aiemmin tehonnut virologisesti; potilaiden plasman HIV-1 RNA -viruskuormaksi oli varmistettu yli 1 000 kopiota/ml, eikä heillä ollut osoitettu seulonnassa fenotyypistä resistenssiä etraviriinille.

Taulukossa 8 esitetään yhteenveto virologista vastetta koskevista tuloksista tutkimuksessa TMC125-C234/IMPAACT P1090.

**Taulukko 8. Virologiset vasteet (hoitoaikeen mukaisen potilasjoukon FDA Snapshot -analyysi*)
TMC125-C234/IMPAACT P1090 -tutkimuksen viikolla 48**

	Kohortti I ≥ 2 – < 6 vuotta (N = 20)	Kohortti II ≥ 1 – < 2 vuotta (N = 6)
Lähtötilanne		
Plasman HIV-1 RNA -määrä	4,4 log ₁₀ kopiota/ml	4,4 log ₁₀ kopiota/ml
CD4+-solumäärän mediaani Lähtötilanteen CD4+-solumäärän mediaani prosentteina	817,5 × 10 ⁶ solua/l (27,6 %)	1 491,5 × 10 ⁶ solua/l (26,9 %)
Viikko 48		
Virologinen vaste (plasman viruskuorma < 400 HIV-1 RNA kopiota/ml)	16/20 (80,0 %)	1/6 (16,7 %)
Plasman HIV-1 RNA -viruskuorman muutos (mediaani) lähtötilanteesta viikkoon 48	-2,31 log ₁₀ kopiota/ml	-0,665 log ₁₀ kopiota/ml
CD4+-solumäärän muutos (mediaani) lähtötilanteesta	298,5 × 10 ⁶ solua/l (5,15 %)	0 × 10 ⁶ solua/l (-2,2 %)

N = tutkittavien lukumäärä hoitoryhmässä.

* Hoitoaikeen mukaisen potilasjoukon (intent-to-treat, ITT) FDA Snapshot -analyysi.

Alaryhmäanalyysit osoittivat, että tutkittavilla, jotka olivat iältään 2-vuotiaista alle 6-vuotiaisiin saakka, virologinen vaste (HIV RNA < 400 kopiota/ml) oli 100,0 % (6/6), jos he nielivät etraviriini-tabletit kokonaisina, 100 % (4/4), jos he ottivat yhdistelmänä sekä nesteeseen liuotettua etraviriiniä että kokonaisia etraviriini-tabletteja, ja 60 % (6/10), jos he ottivat etraviriinin nesteeseen liuotettuna. Niistä 4 tutkittavasta, jotka ottivat etraviriinin nesteeseen liuotettuna eivätkä saaneet virologista vastetta, 3:lla ei todettu virologista tehoa ja heillä oli ongelmia hoitoon sitoutumisessa, ja yksi oli lopettanut hoidon turvallisuussyistä ennen viikkoa 48.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset INTELENCE-valmisteen käytöstä pediatriksen tutkimussuunnitelman päätöksen mukaan myönnetyyn käyttöaiheen ihmisen immuunikatovirusinfektion hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Etraviriiniä (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) tutkittiin yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa 15 raskaana olleella naisella tehdyssä tutkimuksessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä synnytyksen jälkeen. Tutkimus osoitti, että kokonaisaltistus (ts. altistus sitoutumattomalle ja sitoutuneelle) etraviriinille oli yleensä suurempi raskauden aikana verrattuna synnytyksen jälkeiseen aikaan. Ero oli pienempi altistuksessa sitoutumattomalle etraviriinille (ks. kohta 5.2). Tässä tutkimuksessa ei havaittu äideissä eikä vastasyntyneissä uusia kliinisesti merkityksellisiä turvallisuutta koskevia löydöksiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Etraviriinin farmakokinetiikkaa on arvioitu terveillä aikuisilla ja pediatriisilla koehenkilöillä ja HIV-1-infektiota sairastavilla aikuispotilailla, jotka ovat saaneet aiempaa hoitoa. HIV-1-infektiota sairastavien etraviriinialtistus oli pienempi (35–50 %) kuin terveiden koehenkilöiden.

Taulukko 9. Populaatiofarmakokineettiset estimaatit aikuisille HIV-1-infektiopotilaille annetuista etraviriiniannoksista 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (vaiheen III tutkimusten viikon 48 yhdistetyt tiedot 48)*

Parametri	200 mg etraviriiniä kaksi kertaa vuorokaudessa N = 575
AUC _{12h} (ng•h/ml)	
Geometrinen keskiarvo ± keskihajonta	4 522 ± 4 710

Mediaani (vaihteluväli)	4 380 (458–59 084)
C _{0h} (ng/ml)	
Geometrisen keskiarvo ± keskihajonta	297 ± 391
Mediaani (vaihteluväli)	298 (2–4 852)

* Kaikki vaiheen III kliinisiin tutkimuksiin mukaan otetut HIV-1-infektiopotilaat saivat osana perushoitoa 600/100 mg darunaviiria/ritonaviiria kaksi kertaa vuorokaudessa. Taulukossa esitetyt farmakokineettisten parametrien estimaatit kuvastavat siksi etraviriinin farmakokineettisten parametrien pienenemistä etraviriinin ja darunaviirin/ritonaviirin yhdistelmäkäytön seurauksena.

Huom: HIV-1/IIIB-infektoitujen MT4-solujen proteiiniin sitoutumisen mediaanin korjattu EC50 *in vitro* = 4 ng/ml.

Imeytyminen

Etraviriinia ei ole laskimoon annettavana lääkemuotona, joten etraviriinin absoluuttista hyötyosuutta ei tiedetä. Kun valmistetta annettiin aterian jälkeen suun kautta, etraviriinin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin tavallisesti 4 tunnin kuluessa.

Suun kautta samanaikaisesti annettu ranitidiini tai omepratsoli, joiden tiedetään suurentavan mahalaukun pH-arvoa, eivät vaikuttaneet etraviriinin imeytymiseen terveillä koehenkilöillä.

Ruoan vaikutus imeytymiseen

Systeeminen altistus (AUC) etraviriinille pieneni noin puoleen, kun etraviriini annettiin paastotilassa verrattuna valmisteen antamiseen aterian jälkeen. INTELENCE on siksi otettava aterian jälkeen.

Jakautuminen

Noin 99,9 % etraviriinistä sitoutuu *in vitro* plasman proteiineihin, lähinnä albumiiniin (99,6 %) ja happamaan α 1-glykoproteiiniin (97,66–99,02 %). Etraviriinin jakaantumista muihin tiloihin kuin plasmassa (esim. aivo-selkäydinnesteeseen, sukuelinten eritteisiin) ei ole arvioitu ihmisellä.

Biotransformaatio

Kokeet *in vitro* ihmisen maksan mikrosomeilla viittaavat siihen, että etraviriini käy läpi lähinnä oksidatiivisen metabolian maksan sytokromijärjestelmän CYP450 (CYP3A) välityksellä ja vähemmässä määrin CYP2C-ryhmän välityksellä, mitä seuraa glukuronidaatio.

Eliminaatio

Radioaktiivisesti merkityn ¹⁴C-etraviriiniannoksen ottamisen jälkeen 93,7 % otetusta ¹⁴C-etraviriinista havaittiin ulosteissa ja 1,2 % virtsassa. Ulosteissa havaittu etraviriinista muuttumatonta ainetta oli 81,2–86,4 % otetusta annoksesta. Ulosteissa havaittu muuttumaton etraviriini on todennäköisesti imeytymätöntä lääkeainetta. Virtsassa ei havaittu muuttumatonta etraviriinia. Etraviriinin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30–40 tuntia.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat (1-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin saakka)

Etraviriinin farmakokinetiikka 122:lla antiretrovirushoitoa aiemmin saaneella 1 – < 18-vuotiaalla HIV-1-infektiota sairastavalla pediatrisella potilaalla osoitti, että painoon perustuva annostus johti vastaavaan etraviriinialtistukseen kuin 200 mg:n etraviriiniannokset kaksi kertaa vuorokaudessa aikuisille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Yhteenveto etraviriinin populaatiofarmakokineettisistä estimaateista AUC_{12h}- ja C_{0h} -arvojen osalta esitetään seuraavassa taulukossa.

Taulukko 10. Etraviriinin farmakokineettiset parametrit antiretrovirushoitoa aiemmin saaneilla 1 – < 18-vuotiailla pediatrisilla HIV-1-infektiopotilailla (TMC125-C234/IMPACT P1090 [48 viikon analyysi, intensiivinen farmakokinetiikka] ja PIANO [48 viikon analyysi, populaatiofarmakokinetiikka])

Ikäryhmä (vuotta)	≥ 1 vuosi – < 2 vuotta (kohortti II)	≥ 2 vuotta – < 6 vuotta (kohortti I)	6 vuotta – < 18 vuotta
Parametri	Etraviriini N = 6	Etraviriini N = 15	Etraviriini N = 101
AUC _{12h} (ng•h/ml)			
Geometrinen keskiarvo ± keskihajonta	3 328 ± 3 138	3 824 ± 3 613	3 729 ± 4 305
Mediaani (vaihteluväli)	3 390 (1 148–9 989)	3 709 (1 221–12 999)	4 560 (62–28 865)
C _{0h} (ng/ml)			
Geometrinen keskiarvo ± keskihajonta	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
Mediaani (vaihteluväli)	147 (0 ^a –503)	180 (54–908)	287 (2–2 276)

^a Yhdellä kohortin II tutkittavalla etraviriinipitoisuus ennen annosta oli intensiivisen farmakokineettisten tietojen keruun käynnillä alle havaintorajan.

Iäkkäät

HIV-infektiota sairastavien populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei etraviriinin farmakokinetiikassa ole merkittäviä eroja tutkitussa ikäryhmässä (18–77-vuotiaat). Tutkimuspotilaista kuusi oli 65-vuotiaita tai vanhempia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Sukupuoli

Miesten ja naisten välillä ei havaittu merkitseviä farmakokineettisiä eroja. Tutkimukseen osallistui pieni määrä naisia.

Rotu

HIV-infektiota sairastavilla tehty etraviriinin populaatiofarmakokineettinen analyysi ei viitannut etraviriinialtistuksessa selkeisiin eroihin valkoihoisten, latinalaisamerikkalaisten ja mustaihoisten tutkimuspotilaiden välillä. Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu riittävästi muissa roturyhmissä.

Maksan vajaatoiminta

Etraviriini metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Tutkimuksessa, jossa verrattiin kahdeksaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavaa (Child–Pugh luokka A) kahdeksaan kaltaistettuun verrokkiin sekä kahdeksaa kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavaa (Child–Pugh luokka B) kahdeksaan kaltaistettuun verrokkiin, etraviriinin toistuvan annon jälkeinen farmakokinetiikka ei muuttunut lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuuksia ei kuitenkaan ole mitattu ja sitoutumattoman osuuden suurenemista on odotettavissa. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien annoksen muuttamisesta ei ole suosituksia, mutta näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. INTELENCE-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child–Pugh luokka C), eikä sitä siksi suositella (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Samanaikainen hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C -infektio

DUET-1- ja DUET-2-tutkimusten populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että samanaikaista hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C -infektiota ja HIV-1-infektiota sairastavien potilaiden etraviriinin puhdistuma oli pienentynyt, mikä saattaa johtaa altistuksen lisääntymiseen tai muuttuneeseen turvallisuusprofiiliin. Koska samanaikaista hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C -infektiota sairastavien potilaiden INTELENCE-hoidosta on vain vähän tietoa, näiden potilaiden hoidossa INTELENCE-valmisteella on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Etraviriinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Radioaktiivisesti merkityllä ¹⁴C-etraviriinilla tehdyn massatasetutkimuksen tulokset osoittavat, että alle 1,2 % annetusta etraviriiniannoksesta erittyy virtsaan. Virtsassa ei havaittu muuttumatonta lääkeainetta, joten munuaisten vajaatoiminnan odotetaan vaikuttavan vain hyvin vähän etraviriinin

eliminaatioon. Koska etraviriini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, se ei todennäköisesti poistu elimistöstä merkittävässä määrin hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin avulla (ks. kohta 4.2).

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Tutkimuksessa TMC114HIV3015 tutkittiin etraviriiniannosten 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa käyttöä yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkevalmisteiden kanssa 15 raskaana olleella naisella toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä synnytyksen jälkeen. Osana antiretroviruslääkehoitoa otetun etraviriiniannoksen 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa jälkeen etraviriinin (sitoutumattoman ja sitoutuneen osuuden) altistus oli yleensä raskauden aikana suurempi kuin synnytyksen jälkeen (ks. taulukko 11). Altistuksessa sitoutumattomalle etraviriinille ero ei ollut yhtä selkeä.

Etraviriinia 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden naisten keskimääräisten C_{max} -, AUC_{12h} - ja C_{min} -arvojen havaittiin olleen raskauden aikana suuremmat kuin synnytyksen jälkeen. Näiden parametrien keskiarvot olivat toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella verrannolliset.

Taulukko 11. Etraviriinin (sitoutumattoman ja sitoutuneen) farmakokineettiset tulokset, kun etraviriinia annettiin osana antiretroviruslääkehoitoa annoksina 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana ja synnytyksen jälkeen.

Etraviriinin farmakokinetiikka keskiarvo ± keskihajonta (mediaani)	Etraviriini 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa synnytyksen jälkeen N = 10	Etraviriini 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa toisella raskauskolmanneksella N = 13	Etraviriini 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa kolmannella raskauskolmanneksella N = 10^a
C_{min} , ng/ml	269 ± 182 (284)	383 ± 210 (346)	349 ± 103 (371)
C_{max} , ng/ml	569 ± 261 (528)	774 ± 300 (828)	785 ± 238 (694)
AUC_{12h} , h*ng /ml	5 004 ± 2 521 (5 246)	6 617 ± 2 766 (6 836)	6 846 ± 1 482 (6 028)

^a AUC_{12h} -arvon n = 9

Jokainen tutkittava toimi omana verrokkinaan. Yksilöllisessä vertailussa etraviriinin (sitoutumattoman ja sitoutuneen osuuden) C_{min} -arvo oli toisen raskauskolmanneksen aikana 1,2 kertaa, C_{max} -arvo oli 1,4 kertaa ja AUC_{12h} -arvo oli 1,4 kertaa suurempi verrattuna synnytyksen jälkeiseen aikaan, ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana C_{min} -arvo oli 1,1 kertaa, C_{max} -arvo oli 1,4 kertaa ja AUC_{12h} -arvo oli 1,2 kertaa suurempi verrattuna synnytyksen jälkeiseen aikaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä tehtäviä etraviriinin toksisuustutkimuksia on tehty hiirillä, rotilla, kaniineilla ja koirilla. Hiirellä keskeisten kohde-elinten havaittiin olevan maksa ja veren hyytymisjärjestelmä. Hemorragista kardiomyopatiaa havaittiin vain uroshiirillä ja haitan katsottiin johtuneen K-vitamiinireittivälitteisestä vaikeasta hyytymishäiriöstä. Rotalla keskeisten kohde-elinten havaittiin olevan maksa, kilpirauhanen ja veren hyytymisjärjestelmä. Hiirillä altistus oli vastaava kuin ihmisillä, mutta rotilla se oli suositusannoksista aiheutuvaa kliinistä altistusta pienempi. Koirilla havaittiin muutoksia maksassa ja sappirakossa altistuksella, joka oli noin 8-kertainen ihmisellä suositusannoksilla (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) havaittuun altistukseen.

Rotilla tehdyssä kokeessa ei havaittu vaikutuksia paritteluun tai hedelmällisyyteen altistuksilla, jotka vastaavat ihmiselle kliiniseen käyttöön suositelluista annoksista aiheutuvaa altistusta. Etraviriinilla ei havaittu teratogeenisuutta rotilla ja kaniineilla altistuksilla, jotka vastaavat ihmiselle kliiniseen käyttöön suositelluista annoksista aiheutuvaa altistusta. Etraviriini ei vaikuttanut jälkeläisten kehitykseen laktaation aikana tai vieroituksen jälkeen emon altistuksella, joka vastaa ihmiselle kliiniseen käyttöön suositelluista annoksista aiheutuvaa altistusta.

Etraviriini ei ollut karsinogeeninen rotilla eikä uroshiirillä. Naarashiirillä havaittiin hepatosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien ilmaantuvuuden lisääntymistä. Naarashiirillä todettuja hepatosellulaarisia löydöksiä pidetään yleisesti jyrsijöille tyypillisinä ja niiden katsotaan liittyvän maksaentsyymien induktioon. Löydösten merkitystä ihmiselle pidetään vähäisenä. Suurimmilla testatuilla annoksilla systeeminen altistus etraviriinille (AUC:n mukaan) oli 0,6-kertainen (hiirellä) ja 0,2–0,7-kertainen (rotalla), mikä vastaa suositellusta hoitoannoksesta (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ihmiselle aiheutuvaa altistusta. Etraviriinitutkimukset *in vitro* ja *in vivo* eivät viitanneet mutageenisiin vaikutuksiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

INTELENCE 25 mg tabletit

Hypromelloosi
Mikrokiteinen selluloosa
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Laktoosimonohydraatti

INTELENCE 100 mg tabletit

Hypromelloosi
Mikrokiteinen selluloosa
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Laktoosimonohydraatti

INTELENCE 200 mg tabletit

Hypromelloosi
Silisifioitu mikrokiteinen selluloosa
Mikrokiteinen selluloosa
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

INTELENCE 25 mg tabletit

2 vuotta.
Avattu purkki: 8 viikkoa.

INTELENCE 100 mg tabletit

2 vuotta.

INTELENCE 200 mg tabletit

2 vuotta.

Avattu purkki: 6 viikkoa.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Älä poista kuivausainepusseja purkista.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

INTELENCE 25 mg tabletit

Purkki on suurtiheyspolyeteenimuovipurkki (HDPE-purkki), joka sisältää 120 tablettia ja kaksi kuivausainepussia, ja se on varustettu lapsiturvallisella polypropeenisulkimella. Yksi pahvipakkaus sisältää yhden purkin.

INTELENCE 100 mg tabletit

Purkki on suurtiheyspolyeteenimuovipurkki (HDPE-purkki), joka sisältää 120 tablettia ja kolme kuivausainepussia, ja se on varustettu lapsiturvallisella polypropeenisulkimella. Yksi pahvipakkaus sisältää yhden purkin.

INTELENCE 200 mg tabletit

Purkki on suurtiheyspolyeteenimuovipurkki (HDPE-purkki), joka sisältää 60 tablettia ja kolme kuivausainepussia, ja se on varustettu lapsiturvallisella polypropeenisulkimella. Yksi pahvipakkaus sisältää yhden purkin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jos potilas ei kykene nielemään tablettia/tabletteja kokonaisuutena, tabletti/tabletit voidaan liuottaa lasilliseen vettä. Potilasta on neuvottava toimimaan seuraavasti:

- aseta tabletti/tabletit 5 ml:aan (1 teelusikalliseen) vettä tai riittävään vesimäärään, joka peittää lääkkeen
- sekoita hyvin, kunnes vesi näyttää maitomaiselta
- seokseen voi haluttaessa lisätä vettä tai vaihtoehtoisesti appelsiinimehua tai maitoa (potilas ei saa sekoittaa tabletteja appelsiinimehuun eikä maitoon liuottamatta niitä ensin veteen)
- juo seos heti
- lasi huuhdellaan useita kertoja vedellä, appelsiinimehulla tai maidolla ja jokaisen huuhtelukerran huuhteluneste juodaan, jotta potilas saa koko annoksen.

Nesteeseen liuotettu/liuotetut INTELENCE-tabletti/tabletit pitää ottaa ennen muita samaan aikaan otettavia nestemäisiä antiretroviruslääkkeitä.

Potilasta ja hänen huoltajaansa pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkkeen määränneeseen lääkäriin, jos potilas ei kykene nielemään koko nesteeseen liuotettua annosta (ks. kohta 4.4).

Lämpimien (> 40 °C) tai hiilihapollisten juomien käyttöä on vältettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.8.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.8.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10/2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.