

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INTELENCE® 25 mg Tabletten
INTELENCE® 100 mg Tabletten
INTELENCE® 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

INTELENCE 25 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 25 mg Etravirin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 40 mg Lactose (als Monohydrat).

Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium und ist daher nahezu natriumfrei.

INTELENCE 100 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 100 mg Etravirin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 160 mg Lactose (als Monohydrat).

Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium und ist daher nahezu natriumfrei.

INTELENCE 200 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 200 mg Etravirin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium und ist daher nahezu natriumfrei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

INTELENCE 25 mg Tabletten

Tablette

Weiß bis gebrochen weiß, ovale Tablette mit Bruchkerbe mit der Prägung „TMC“ auf einer Seite.

Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

INTELENCE 100 mg Tabletten

Tablette

Weiß bis gebrochen weiß, ovale Tablette mit der Prägung „T125“ auf der einen und „100“ auf der anderen Seite.

INTELENCE 200 mg Tabletten

Tablette

Weiß bis gebrochen weiß, bikonvexe, längliche Tablette mit der Prägung „T200“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

INTELENCE in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln wird angewendet für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten und bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1).

Tabelle 1: Empfohlene Etravirin-Dosis für pädiatrische Patienten von 2 Jahren bis unter 18 Jahren

| Körpergewicht | Dosis | Tabletten |
|------------------|---------------------------|---|
| ≥ 10 bis < 20 kg | 100 mg zweimal täglich | vier 25 mg Tabletten zweimal täglich oder eine 100 mg Tablette zweimal täglich |
| ≥ 20 bis < 25 kg | 125 mg zweimal täglich | fünf 25 mg Tabletten zweimal täglich oder eine 100 mg Tablette und eine 25 mg Tablette zweimal täglich |
| ≥ 25 bis < 30 kg | 150 mg zweimal täglich | sechs 25 mg Tabletten zweimal täglich oder eine 100 mg Tablette und zwei 25 mg Tabletten zweimal täglich |
| ≥ 30 kg | 200 mg zweimal täglich | acht 25 mg Tabletten zweimal täglich oder zwei 100 mg Tabletten zweimal täglich oder eine 200 mg Tablette zweimal täglich |

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist.

Dosierung

INTELENCE ist stets zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen.

Erwachsene

Die empfohlene Dosis von Etravirin für Erwachsene ist 200 mg (eine 200-mg-Tablette oder zwei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich nach einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche (2 Jahre bis unter 18 Jahre)

Die empfohlene Dosis von Etravirin für pädiatrische Patienten (2 Jahre bis unter 18 Jahre und mindestens 10 kg Körpergewicht) basiert auf dem Körpergewicht (siehe oben stehende Tabelle). Die INTELENCE Tablette(n) sollte(n) nach einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Vergessene Dosis

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis INTELENCE vergessen hat und dies innerhalb von 6 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, sollte der Patient die Einnahme so bald wie möglich nach einer Mahlzeit nachholen und dann die nächste Dosis wieder zur gewohnten Zeit einnehmen. Wenn ein Patient die Einnahme einer Dosis vergessen hat und der übliche Einnahmezeitpunkt mehr als 6 Stunden zurückliegt, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht mehr nachholen und mit seinem gewohnten Dosierungsschema einfach fortfahren.

Wenn der Patient innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels erbricht, sollte so bald wie möglich eine weitere Dosis INTELENCE nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn der Patient später als 4 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels erbricht, muss er bis zum nächsten üblichen Einnahmezeitpunkt keine weitere Dosis einnehmen.

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzt Informationen zur Anwendung von INTELENCE bei Patienten > 65 Jahre vor (siehe Abschnitt 5.2), weshalb INTELENCE mit Vorsicht in dieser Patientengruppe angewendet werden soll.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit milder oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) scheint eine Dosisanpassung nicht erforderlich; INTELENCE sollte bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Die Pharmakokinetik von Etravirin wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht. Deshalb wird INTELENCE bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche (unter 2 Jahren)

INTELENCE sollte nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden. Zurzeit vorliegende Daten für Kinder zwischen 1 und 2 Jahren werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben und legen nahe, dass der Nutzen die Risiken der Behandlung in dieser Altersgruppe nicht überwiegt. Für Kinder unter 1 Jahr liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sollen angewiesen werden, die Tablette(n) im Ganzen mit einer Flüssigkeit wie z. B. Wasser zu schlucken. Patienten, die die Tablette(n) nicht im Ganzen schlucken können, können die Tablette(n) in einem Glas Wasser auflösen (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Auflösung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Elbasvir/Grazoprevir (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

INTELENCE sollte am besten mit anderen antiretroviralen Mitteln, die eine Wirksamkeit gegen das Virus des Patienten aufweisen, kombiniert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die mit viralen Stämmen infiziert sind, die 3 oder mehr der Mutationen

V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V und G190A/S aufweisen, wurde eine verringerte virologische Ansprechrate auf Etravirin beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Die Schlussfolgerungen bezüglich der Relevanz bestimmter Mutationen oder Mutationsmuster können sich mit weiteren Daten ändern, und es wird empfohlen, immer die aktuellen Interpretationssysteme zur Analyse der Resistenztestergebnisse zu Rate zu ziehen.

Zur Kombination von Etravirin mit Raltegravir oder Maraviroc liegen keine Daten außer zu den Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) vor.

Schwere Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Etravirin wurden schwere Nebenwirkungen auf der Haut berichtet. In klinischen Studien wurden Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme selten (< 0,1 %) berichtet. Die Behandlung mit INTELENCE sollte abgebrochen werden, wenn sich eine schwere Hautreaktion entwickelt.

Die klinischen Daten sind begrenzt, und bei Patienten mit einer Vorgeschichte von NNRTI-assoziierten Hautreaktionen kann ein erhöhtes Risiko für Hautreaktionen nicht ausgeschlossen werden. Bei diesen Patienten ist, besonders im Fall einer schweren Arzneimittelreaktion der Haut in der Vorgeschichte, Vorsicht angeraten.

Mit der Anwendung von Etravirin wurden Fälle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich DRESS (Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) und TEN (toxische epidermale Nekrolyse), manchmal tödlich, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das DRESS-Syndrom ist durch Ausschlag, Fieber, Eosinophilie und systemischer Beteiligung (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, schweren Ausschlag oder Ausschlag begleitet von Fieber, allgemeinem Unwohlsein, Fatigue, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Bläschen, Läsionen im Mundbereich, Konjunktivitis, Hepatitis und Eosinophilie) charakterisiert. Die Zeit bis zum Auftreten beträgt normalerweise etwa 3–6 Wochen, und der Ausgang nach Absetzen und Beginn einer Kortikosteroidtherapie ist in den meisten Fällen günstig.

Patienten sollten darüber informiert werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn schwerer Ausschlag oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Patienten, bei denen während der Therapie eine Überempfindlichkeitsreaktion diagnostiziert wird, müssen INTELENCE umgehend absetzen.

Ein verzögertes Absetzen der INTELENCE-Behandlung nach dem Auftreten von schwerem Ausschlag kann zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen.

Patienten, bei denen die Behandlung wegen schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen abgebrochen wurde, dürfen die Therapie mit INTELENCE nicht wieder beginnen.

Hautausschlag

Es wurde bei der Anwendung von Etravirin über Hautausschlag berichtet. Der Hautausschlag war am häufigsten leicht bis mäßig

ausgeprägt, trat in der zweiten Therapiewoche auf und war nach Woche 4 selten. Der Hautausschlag war meistens selbstlimitierend und klang im Allgemeinen innerhalb von 1–2 Wochen bei fortgeführter Therapie ab. Der Arzt sollte sich beim Verschreiben von INTELENCE an Frauen bewusst sein, dass Hautausschlag bei Frauen häufiger auftrat (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern, die die Tablette(n) nicht im Ganzen schlucken können, kann/können die Tablette(n) in Flüssigkeit aufgelöst werden. Dies sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn es wahrscheinlich ist, dass das Kind die gesamte Dosis der Tablette(n) in Flüssigkeit einnehmen wird (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6). Die Bedeutung der Einnahme der gesamten Dosis muss dem Kind und seiner Pflegeperson gegenüber hervorgehoben werden, um eine zu geringe Exposition und ein fehlendes virologisches Ansprechen zu vermeiden. Falls Zweifel darüber bestehen, dass ein Kind die gesamte Dosis der in der Flüssigkeit aufgelösten Tablette(n) einnimmt, muss eine Behandlung mit einem anderen antiretroviralen Arzneimittel in Betracht gezogen werden.

Ältere Patienten

Die Erfahrung bei geriatrischen Patienten ist begrenzt: in den Phase-III-Studien erhielten 6 Patienten, die 65 Jahre oder älter waren und 53 Patienten zwischen 56–64 Jahren Etravirin. Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten > 55 Jahre waren mit denen bei jüngeren Patienten vergleichbar (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Schwangerschaft

Im Hinblick auf die erhöhte Etravirinexposition während der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten bei schwangeren Patientinnen, die gleichzeitig andere Arzneimittel benötigen oder Begleiterkrankungen haben, die die Etravirinexposition weiter erhöhen können.

Patienten mit Begleiterkrankungen

Leberfunktionsstörung

Etravirin wird hauptsächlich durch die Leber metabolisiert und eliminiert und ist größtenteils an Plasmaproteine gebunden. Effekte durch Exposition mit ungebundenem Wirkstoff können erwartet werden (wurde nicht untersucht). Deshalb ist bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion Vorsicht geboten. Etravirin wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht, weshalb eine Anwendung bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Koinfektion mit HBV (Hepatitis-B-Virus) oder HCV (Hepatitis-C-Virus)

Aufgrund der derzeit begrenzten Verfügbarkeit von Daten ist bei Patienten, die mit dem Hepatitis-B- oder -C-Virus koinfiziert sind, Vorsicht geboten. Ein potenziell erhöhtes Risiko für eine Erhöhung der Leberenzyme kann nicht ausgeschlossen werden.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten.

Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapie Richtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Immunkonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und schwere klinische Zustände oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Zytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie. Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immunreaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Osteonekrose

Obwohl die Ätiologie als multifaktoriell (einschließlich Kortikosteroidtherapie, Alkoholkonsum, schwerer Immunsuppression, höherem Body-Mass-Index) angesehen wird, wurde besonders bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitexposition gegenüber einer CART über Fälle von Osteonekrose berichtet. Patienten sollten angewiesen werden, medizinischen Rat zu suchen, wenn sie Gelenkschmerzen, Gelenksteifigkeit oder Beschwerden bei Bewegungen verspüren.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Aufgrund einer ausgeprägten pharmakokinetischen Wechselwirkung (76%ige Verringerung der Etravirin-AUC), die die virologische Ansprechrate auf Etravirin erheblich beeinträchtigen könnte, wird nicht empfohlen Etravirin mit Tipranavir/Ritonavir zu kombinieren.

Die Kombination von Etravirin mit Daclatasvir, Atazanavir/Cobicistat oder Darunavir/Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Weitere Informationen über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln siehe Abschnitt 4.5.

Lactose-Unverträglichkeit und Lactase-Mangel

INTELENCE 25 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 40 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-

Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

INTELENCE 100 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 160 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Etravirinverfügbarkeit beeinflussen

Etravirin wird durch CYP3A4, CYP2C9 und CYP2C19 metabolisiert, und die Metabolite werden dann durch Uridindiphosphat-Glucuronosyl-Transferase (UDPGT) glucuronidiert. Arzneimittel, die CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2C19 induzieren, können die Clearance von Etravirin erhöhen und damit zu verminderten Plasmakonzentrationen von Etravirin führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin mit Arzneimitteln, die CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2C19 inhibieren, kann die Clearance von Etravirin senken und zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Etravirin führen.

Arzneimittel, die durch die Anwendung von Etravirin beeinflusst werden

Etravirin ist ein schwacher Induktor von CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin mit Arzneimitteln, die hauptsächlich von CYP3A4 metabolisiert werden, kann zu verminderten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen und somit deren therapeutische Wirkung abschwächen oder verkürzen.

Etravirin ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C9 und CYP2C19. Etravirin ist ebenfalls ein schwacher Inhibitor des P-Glycoproteins. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die hauptsächlich von CYP2C9 oder CYP2C19 metabolisiert oder durch das P-Glycoprotein transportiert werden, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen und somit deren therapeutische Wirkungen verstärken oder verlängern oder ihr Nebenwirkungsprofil verändern.

Bekannte und theoretisch mögliche Wechselwirkungen mit ausgewählten antiretroviralen und nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Wechselwirkungstabelle

Wechselwirkungen zwischen Etravirin und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 2 aufgeführt (Anstieg ist als

„↑“ gekennzeichnet, Abnahme als „↓“, keine Veränderung als „↔“, keine Durchführung als „nicht durchgeführt“, Konfidenzintervall als „KI“).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Wenn über die Anwendung von antiretroviralen Mitteln zur Behandlung einer HIV-Infektion bei Schwangeren und somit die Reduktion des Risikos einer vertikalen HIV-Übertragung auf das Neugeborene entschieden wird, sollten grundsätzlich die tierexperimentellen Daten sowie die klinische Erfahrung bei Schwangeren berücksichtigt werden, um die Sicherheit für den Fetus zu charakterisieren.

Bei trächtigen Ratten wurde eine diaplazentare Übertragung beobachtet. Es ist jedoch nicht bekannt, ob eine diaplazentare Übertragung von Etravirin auch bei schwangeren Frauen auftritt. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen.

Tabelle 2: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln

| Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten | Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel Kleinste Fehlerquadrate der Mittleren Raten (90% KI; 1,00 = keine Wirkung) | Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung |
|--|---|---|
| ANTIINFECTIVA | | |
| Antiretrovirale Arzneimittel | | |
| NRTIs | | |
| Didanosin 400 mg einmal täglich | Didanosin AUC ↔ 0,99 (0,79–1,25) C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↔ 0,91 (0,58–1,42) Etravirin AUC ↔ 1,11 (0,99–1,25) C _{min} ↔ 1,05 (0,93–1,18) C _{max} ↔ 1,16 (1,02–1,32) | Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die PK-Parameter von Didanosin und Etravirin nachgewiesen. INTELENCE und Didanosin können ohne Dosisanpassungen angewendet werden. |
| Tenofovir-Disoproxil 245 mg einmal täglich ^b | Tenofovir AUC ↔ 1,15 (1,09–1,21) C _{min} ↑ 1,19 (1,13–1,26) C _{max} ↑ 1,15 (1,04–1,27) Etravirin AUC ↓ 0,81 (0,75–0,88) C _{min} ↓ 0,82 (0,73–0,91) C _{max} ↓ 0,81 (0,75–0,88) | Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die PK-Parameter von Tenofovir und Etravirin nachgewiesen. INTELENCE und Tenofovir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden. |
| Andere NRTIs | Nicht untersucht. Aufgrund der vorwiegend renalen Ausscheidungswege anderer NRTIs (z. B. Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin und Zidovudin) werden jedoch keine Wechselwirkungen erwartet. | INTELENCE kann mit diesen NRTIs ohne Dosisanpassung angewendet werden. |
| NNRTIs | | |
| Efavirenz Nevirapin Ralpivirin | Die Kombination von zwei NNRTIs hat sich als nicht vorteilhaft erwiesen. Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin und Efavirenz oder Nevirapin kann eine deutliche Verringerung der Plasmakonzentration von Etravirin und den Verlust der therapeutischen Wirkung von Etravirin verursachen. Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin und Ralpivirin kann eine Verringerung der Plasmakonzentration von Ralpivirin und den Verlust der therapeutischen Wirkung von Ralpivirin verursachen. | Es wird nicht empfohlen, INTELENCE gleichzeitig mit anderen NNRTIs anzuwenden. |

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten | Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel Kleinste Fehlerquadrate der Mittleren Raten (90 % KI; 1,00 = keine Wirkung) | Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung |
|---|--|--|
| ANTIINFEKTIVA | | |
| Antiretrovirale Arzneimittel | | |
| <i>HIV-Protease-Inhibitoren (PIs) – Ungeboostert (d. h. ohne gleichzeitige Anwendung mit niedrig-dosiertem Ritonavir)</i> | | |
| Indinavir | Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin und Indinavir kann eine deutliche Verringerung der Plasmakonzentration von Indinavir und den Verlust der therapeutischen Wirkung von Indinavir verursachen. | Es wird nicht empfohlen, INTELENCE gleichzeitig mit Indinavir anzuwenden. |
| <i>HIV-PIs – geboostert mit niedrig-dosiertem Ritonavir</i> | | |
| Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg einmal täglich | Atazanavir AUC ↓ 0,86 (0,79–0,93) C _{min} ↓ 0,62 (0,55–0,71) C _{max} ↔ 0,97 (0,89–1,05) Etravirin AUC ↑ 1,30 (1,18–1,44) C _{min} ↑ 1,26 (1,12–1,42) C _{max} ↑ 1,30 (1,17–1,44) | INTELENCE und Atazanavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden. |
| Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich | Darunavir AUC ↔ 1,15 (1,05–1,26) C _{min} ↔ 1,02 (0,90–1,17) C _{max} ↔ 1,11 (1,01–1,22) Etravirin AUC ↓ 0,63 (0,54–0,73) C _{min} ↓ 0,51 (0,44–0,61) C _{max} ↓ 0,68 (0,57–0,82) | INTELENCE und Darunavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden (siehe auch Abschnitt 5.1). |
| Fosamprenavir/Ritonavir 700/100 mg zweimal täglich | Amprenavir AUC ↑ 1,69 (1,53–1,86) C _{min} ↑ 1,77 (1,39–2,25) C _{max} ↑ 1,62 (1,47–1,79) Etravirin AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a | Für Amprenavir/Ritonavir und Fosamprenavir/Ritonavir kann eine Dosisreduktion erforderlich sein, wenn sie gleichzeitig mit INTELENCE angewendet werden. Für diese Dosisreduktion kann die orale Lösung erwogen werden. |
| Lopinavir/Ritonavir (Tablette) 400/100 mg zweimal täglich | Lopinavir AUC ↔ 0,87 (0,83–0,92) C _{min} ↓ 0,80 (0,73–0,88) C _{max} ↔ 0,89 (0,82–0,96) Etravirin AUC ↓ 0,65 (0,59–0,71) C _{min} ↓ 0,55 (0,49–0,62) C _{max} ↓ 0,70 (0,64–0,78) | INTELENCE und Lopinavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden. |
| Saquinavir/Ritonavir 1.000/100 mg zweimal täglich | Saquinavir AUC ↔ 0,95 (0,64–1,42) C _{min} ↓ 0,80 (0,46–1,38) C _{max} ↔ 1,00 (0,70–1,42) Etravirin AUC ↓ 0,67 (0,56–0,80) C _{min} ↓ 0,71 (0,58–0,87) C _{max} ↓ 0,63 (0,53–0,75) | INTELENCE und Saquinavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden. |
| Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg zweimal täglich | Tipranavir AUC ↑ 1,18 (1,03–1,36) C _{min} ↑ 1,24 (0,96–1,59) C _{max} ↑ 1,14 (1,02–1,27) Etravirin AUC ↓ 0,24 (0,18–0,33) C _{min} ↓ 0,18 (0,13–0,25) C _{max} ↓ 0,29 (0,22–0,40) | Es wird nicht empfohlen, Tipranavir/Ritonavir gleichzeitig mit INTELENCE anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4). |
| <i>HIV-PIs – geboostert mit Cobicistat</i> | | |
| Atazanavir/Cobicistat Darunavir/Cobicistat | Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin und Atazanavir/Cobicistat oder Darunavir/Cobicistat kann die Plasmakonzentration des PI und/oder von Cobicistat verringern, was zum Verlust der therapeutischen Wirkung und zu Resistenzentwicklung führen kann. | Die gleichzeitige Anwendung von INTELENCE und Atazanavir/Cobicistat oder Darunavir/Cobicistat wird nicht empfohlen. |

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten | Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel Kleinste Fehlerquadrate der Mittleren Raten (90% KI; 1,00 = keine Wirkung) | Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung |
|--|---|--|
| ANTIINFEKTIVA | | |
| Antiretrovirale Arzneimittel | | |
| <i>CCR5-Antagonisten</i> | | |
| Maraviroc 300 mg zweimal täglich | Maraviroc AUC ↓ 0,47 (0,38–0,58) C _{min} ↓ 0,61 (0,53–0,71) C _{max} ↓ 0,40 (0,28–0,57) | Die empfohlene Dosis für Maraviroc in Kombination mit INTELENCE und einem PI ist 150 mg zweimal täglich, außer für Fosamprenavir/Ritonavir, was nicht zusammen mit Maraviroc empfohlen wird. Eine Dosisanpassung für INTELENCE ist nicht erforderlich. (Siehe auch Abschnitt 4.4). |
| Maraviroc/Darunavir/ Ritonavir 150/600/100 mg zweimal täglich | Etravirin AUC ↔ 1,06 (0,99–1,14) C _{min} ↔ 1,08 (0,98–1,19) C _{max} ↔ 1,05 (0,95–1,17) Maraviroc* AUC ↑ 3,10 (2,57–3,74) C _{min} ↑ 5,27 (4,51–6,15) C _{max} ↑ 1,77 (1,20–2,60) * verglichen mit Maraviroc 150 mg zweimal täglich. | |
| <i>Fusions-Inhibitoren</i> | | |
| Enfuvirtid 90 mg zweimal täglich | Etravirin* AUC ↔ ^a C _{0h} ↔ ^a Enfuvirtid-Konzentration nicht untersucht, keine Wechselwirkung zu erwarten. *basierend auf pharmakokinetischen Analysen der Patientenkollektive | Weder für INTELENCE noch für Enfuvirtid werden Wechselwirkungen erwartet, wenn sie gleichzeitig angewendet werden. |
| <i>Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren</i> | | |
| Dolutegravir 50 mg einmal täglich | Dolutegravir AUC ↓ 0,29 (0,26–0,34) C _{min} ↓ 0,12 (0,09–0,16) C _{max} ↓ 0,48 (0,43–0,54) Etravirin AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a | Etravirin hat die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir signifikant gesenkt. Der Effekt von Etravirin auf die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir wurde durch die gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir abgeschwächt und wird durch Atazanavir/Ritonavir voraussichtlich abgeschwächt werden. |
| Dolutegravir + Darunavir/Ritonavir 50 mg einmal täglich + 600/100 mg zweimal täglich | Dolutegravir AUC ↓ 0,75 (0,69–0,81) C _{min} ↓ 0,63 (0,52–0,77) C _{max} ↓ 0,88 (0,78–1,00) Etravirin AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a | INTELENCE soll nur zusammen mit Dolutegravir angewendet werden, wenn gleichzeitig Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir angewendet werden. Diese Kombination kann ohne Dosisanpassung angewendet werden. |
| Dolutegravir + Lopinavir/Ritonavir 50 mg einmal täglich + 400/100 mg zweimal täglich | Dolutegravir AUC ↔ 1,11 (1,02–1,20) C _{min} ↑ 1,28 (1,13–1,45) C _{max} ↔ 1,07 (1,02–1,13) Etravirin AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a | |
| Raltegravir 400 mg zweimal täglich | Raltegravir AUC ↓ 0,90 (0,68–1,18) C _{min} ↓ 0,66 (0,34–1,26) C _{max} ↓ 0,89 (0,68–1,15) Etravirin AUC ↔ 1,10 (1,03–1,16) C _{min} ↔ 1,17 (1,10–1,26) C _{max} ↔ 1,04 (0,97–1,12) | INTELENCE und Raltegravir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden. |

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten | Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel Kleinste Fehlerquadrate der Mittleren Raten (90 % KI; 1,00 = keine Wirkung) | Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung |
|--|---|--|
| ANTIARRHYTHMIKA | | |
| Digoxin 0,5 mg Einzeldosis | Digoxin AUC ↑ 1,18 (0,90–1,56) C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↑ 1,19 (0,96–1,49) | INTELENCE und Digoxin können ohne Dosisanpassungen angewendet werden. Es wird empfohlen, die Digoxinspiegel zu überwachen, wenn Digoxin mit INTELENCE kombiniert wird. |
| Amiodaron Bepidil Disopyramid Flecainid Lidocain (systemisch) Mexiletin Propafenon Chinidin | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass INTELENCE die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika vermindert. | Vorsicht ist geboten, und falls möglich wird eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen der Antiarrhythmika empfohlen, wenn sie gleichzeitig mit INTELENCE angewendet werden. |
| ANTIBIOTIKA | | |
| Azithromycin | Nicht untersucht. Basierend auf dem biliären Eliminierungsweg von Azithromycin sind keine Wechselwirkungen zwischen Azithromycin und INTELENCE zu erwarten. | INTELENCE und Azithromycin können ohne Dosisanpassungen angewendet werden. |
| Clarithromycin 500 mg zweimal täglich | Clarithromycin AUC ↓ 0,61 (0,53–0,69) C _{min} ↓ 0,47 (0,38–0,57) C _{max} ↓ 0,66 (0,57–0,77) 14-OH-Clarithromycin AUC ↑ 1,21 (1,05–1,39) C _{min} ↔ 1,05 (0,90–1,22) C _{max} ↑ 1,33 (1,13–1,56) Etravirin AUC ↑ 1,42 (1,34–1,50) C _{min} ↑ 1,46 (1,36–1,58) C _{max} ↑ 1,46 (1,38–1,56) | Die Clarithromycin-Verfügbarkeit war durch Etravirin vermindert, die Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin jedoch erhöht. Da 14-Hydroxy-Clarithromycin eine verminderte Aktivität gegen den <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC) aufweist, kann die Gesamtkonzentration gegen dieses Pathogen verändert sein; deshalb sollten für die Behandlung des MAC Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden. |
| ANTIKOAGULANZIEN | | |
| Warfarin | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Etravirin die Plasmakonzentrationen von Warfarin erhöht. | Es wird empfohlen, die <i>international normalised ratio</i> (INR-Werte) zu überwachen, wenn Warfarin mit INTELENCE kombiniert wird. |
| ANTI-KONVULSIVA | | |
| Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin die Plasmakonzentrationen von Etravirin verringern. | Eine Kombination wird nicht empfohlen. |
| ANTIMYKOTIKA | | |
| Fluconazol 200 mg einmal morgens | Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88–1,01) C _{min} ↔ 0,91 (0,84–0,98) C _{max} ↔ 0,92 (0,85–1,00) Etravirin AUC ↑ 1,86 (1,73–2,00) C _{min} ↑ 2,09 (1,90–2,31) C _{max} ↑ 1,75 (1,60–1,91) | INTELENCE und Fluconazol können ohne Dosisanpassungen angewendet werden. |
| Itraconazol Ketoconazol Posaconazol | Nicht untersucht. <u>Posaconazol</u> , ein potenter CYP3A4-Inhibitor, kann die Plasmakonzentrationen von Etravirin erhöhen. <u>Itraconazol</u> und <u>Ketoconazol</u> sind sowohl potente Inhibitoren als auch Substrate von CYP3A4. Die gleichzeitige systemische Anwendung von Itraconazol oder Ketoconazol mit Etravirin kann die Plasmakonzentrationen von Etravirin erhöhen. Gleichzeitig können die Plasmakonzentrationen von Itraconazol oder Ketoconazol durch Etravirin vermindert werden. | INTELENCE und diese Antimykotika können ohne Dosisanpassungen angewendet werden. |
| Voriconazol 200 mg zweimal täglich | Voriconazol AUC ↑ 1,14 (0,88–1,47) C _{min} ↑ 1,23 (0,87–1,75) C _{max} ↓ 0,95 (0,75–1,21) Etravirin AUC ↑ 1,36 (1,25–1,47) C _{min} ↑ 1,52 (1,41–1,64) C _{max} ↑ 1,26 (1,16–1,38) | INTELENCE und Voriconazol können ohne Dosisanpassungen angewendet werden. |

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten | Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel Kleinste Fehlerquadrate der Mittleren Raten (90% KI; 1,00 = keine Wirkung) | Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung |
|--|---|--|
| ANTIMALARIAMITTEL | | |
| Artemether/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 Dosen in der Stunde 0, 8, 24, 36, 48 und 60 | <u>Artemether</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) | Die Verringerung der Verfügbarkeit von Artemether und/oder seines aktiven Metaboliten Dihydroartemisinin kann zu einer verringerten Wirksamkeit gegen Malaria führen. Daher soll eine engmaschige Überwachung des Ansprechens auf die Malariabehandlung gewährleistet sein, wenn INTELENCE zusammen mit Artemether/Lumefantrin angewendet wird. Eine Dosisanpassung für INTELENCE ist nicht erforderlich. |
| TUBERKULOSTATIKA | | |
| Rifampicin Rifapentin | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Rifampicin und Rifapentin die Plasmakonzentrationen von Etravirin verringern. INTELENCE sollte in Kombination mit einem geboosterten PI angewendet werden. Rifampicin ist kontraindiziert in Kombination mit geboosterten PIs. | Eine Kombination wird nicht empfohlen. |
| Rifabutin 300 mg einmal täglich | In Kombination mit einem geboosterten PI: Bisher wurde keine Interaktionsstudie durchgeführt. Auf historischen Daten basierend, kann bei Etravirin eine verminderte Verfügbarkeit und bei Rifabutin, speziell bei 25-O-Desacetyl-Rifabutin, eine erhöhte Verfügbarkeit erwartet werden. Ohne Kombination mit einem geboosterten PI (liegt außerhalb des empfohlenen Anwendungsgebietes von 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) | Die Kombination von INTELENCE mit einem geboosterten PI und Rifabutin sollte aufgrund des Risikos der Verminderung der Verfügbarkeit von Etravirin und des Risikos der Erhöhung der Verfügbarkeiten von Rifabutin und 25-O-Desacetyl-Rifabutin mit Vorsicht erfolgen. Eine engmaschige Überwachung der virologischen Antwort und Rifabutin-assoziiierter Nebenwirkungen wird empfohlen. Bitte ziehen Sie zur Dosisanpassung von Rifabutin die Produktinformation des entsprechenden geboosterten PI hinzu. |
| BENZODIAZEPINE | | |
| Diazepam | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Etravirin die Plasmakonzentrationen von Diazepam erhöht. | Für Diazepam sollten Alternativen in Erwägung gezogen werden. |
| KORTIKOSTEROIDE | | |
| Dexamethason (systemisch) | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Dexamethason die Plasmakonzentration von Etravirin vermindert. | Die Anwendung von systemischem Dexamethason muss mit Vorsicht erfolgen, oder es müssen Alternativen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Langzeitanwendung. |
| ÖSTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA | | |
| Ethinylestradiol 0,035 mg einmal täglich Norethisteron 1 mg einmal täglich | <u>Ethinylestradiol</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>Norethisteron</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 | Die Kombination von östrogen- und/oder progesteronhaltigen Kontrazeptiva und INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen erfolgen. |

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten | Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel Kleinste Fehlerquadrate der Mittleren Raten (90 % KI; 1,00 = keine Wirkung) | Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung |
|--|--|---|
| DIREKT WIRKENDE HEPATITIS-C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL | | |
| Ribavirin | Nicht untersucht, jedoch sind, basierend auf dem renalen Eliminationsweg von Ribavirin, keine Wechselwirkungen zu erwarten. | Die Kombination von INTELENCE und Ribavirin kann ohne Dosisanpassungen erfolgen. |
| Daclatasvir | Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin und Daclatasvir kann die Konzentrationen von Daclatasvir verringern. | Die gleichzeitige Anwendung von INTELENCE und Daclatasvir wird nicht empfohlen. |
| Elbasvir/Grazoprevir | Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin und Elbasvir/Grazoprevir kann die Konzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir verringern und so zu einer verringerten therapeutischen Wirkung von Elbasvir/Grazoprevir führen. | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| PFLANZLICHE PRODUKTE | | |
| Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Etravirin vermindert. | Eine Kombination wird nicht empfohlen. |
| HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER | | |
| Atorvastatin 40 mg einmal täglich | Atorvastatin AUC ↓ 0,63 (0,58 – 0,68) C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↑ 1,04 (0,84 – 1,30) 2-OH-Atorvastatin AUC ↑ 1,27 (1,19 – 1,36) C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↑ 1,76 (1,60 – 1,94) Etravirin AUC ↔ 1,02 (0,97 – 1,07) C _{min} ↔ 1,10 (1,02 – 1,19) C _{max} ↔ 0,97 (0,93 – 1,02) | Die Kombination von INTELENCE und Atorvastatin kann ohne Dosisanpassung erfolgen. Es könnte jedoch erforderlich sein, dass die Atorvastatin-Dosis auf Grundlage des klinischen Ansprechens geändert werden muss. |
| Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin | Nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen zwischen Pravastatin und Etravirin erwartet. Lovastatin, Rosuvastatin und Simvastatin sind CYP3A4-Substrate, und eine Anwendung zusammen mit Etravirin kann zu niedrigeren Plasmakonzentrationen des jeweiligen HMG-CoA-Reduktase-Hemmers führen. Fluvastatin und Rosuvastatin werden durch CYP2C9 metabolisiert, und eine Anwendung zusammen mit Etravirin kann zu höheren Plasmakonzentrationen des jeweiligen HMG-CoA-Reduktase-Hemmers führen. | Dosisanpassungen für diese HMG-CoA-Reduktase-Hemmer können erforderlich sein. |
| H₂-REZEPTOR-ANTAGONISTEN | | |
| Ranitidin 150 mg zweimal täglich | Etravirin AUC ↓ 0,86 (0,76 – 0,97) C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↓ 0,94 (0,75 – 1,17) | INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen gleichzeitig mit H ₂ -Rezeptor-Antagonisten angewendet werden. |
| IMMUNSUPPRESSIVA | | |
| Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Etravirin die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus vermindert. | Eine gleichzeitige Anwendung mit systemischen Immunsuppressiva sollte mit Vorsicht erfolgen, weil die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus bei gleichzeitiger Anwendung von INTELENCE beeinflusst werden können. |
| NARKOTIKA | | |
| Methadon Individuelle Dosierung von 60 mg bis 130 mg einmal täglich | R(-) Methadon AUC ↔ 1,06 (0,99 – 1,13) C _{min} ↔ 1,10 (1,02 – 1,19) C _{max} ↔ 1,02 (0,96 – 1,09) S(+) Methadon AUC ↔ 0,89 (0,82 – 0,96) C _{min} ↔ 0,89 (0,81 – 0,98) C _{max} ↔ 0,89 (0,83 – 0,97) Etravirin AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a | Basierend auf den klinischen Befunden waren keine Veränderungen der Methadondosis während oder nach der Phase der gleichzeitigen Anwendung von INTELENCE erforderlich. |

Fortsetzung auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten | Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel Kleinste Fehlerquadrate der Mittleren Raten (90% KI; 1,00 = keine Wirkung) | Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung |
|--|--|---|
| PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) HEMMER | | |
| Sildenafil 50 mg Einzeldosis Tadalafil Vardenafil | Sildenafil AUC ↓ 0,43 (0,36–0,51) C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↓ 0,55 (0,40–0,75) N-Desmethyl-Sildenafil AUC ↓ 0,59 (0,52–0,68) C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↓ 0,75 (0,59–0,96) | Um die erwünschte klinische Wirkung zu erreichen, kann die gleichzeitige Anwendung von PDE-5-Hemmern und INTELENCE eine Dosisanpassung des PDE-5-Hemmers erfordern. |
| THROMBOZYTEN-AGGREGATIONSHEMMER | | |
| Clopidogrel | <i>In-vitro</i> -Daten zeigen, dass Etravirin CYP2C19 inhibiert. Es ist deshalb möglich, dass Etravirin durch die Inhibition von CYP2C19 <i>in vivo</i> die Metabolisierung von Clopidogrel zu seinem aktiven Metaboliten hemmt. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung wurde bisher nicht nachgewiesen. | Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, von einer gleichzeitigen Anwendung von Etravirin und Clopidogrel abzusehen. |
| PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN | | |
| Omeprazol 40 mg einmal täglich | Etravirin AUC ↑ 1,41 (1,22–1,62) C _{min} nicht durchgeführt C _{max} ↑ 1,17 (0,96–1,43) | INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen gleichzeitig mit Protonenpumpen-Inhibitoren angewendet werden. |
| SELEKTIVE SEROTONIN-REUPTAKE-INHIBITOREN (SSRIs) | | |
| Paroxetin 20 mg einmal täglich | Paroxetin AUC ↔ 1,03 (0,90–1,18) C _{min} ↓ 0,87 (0,75–1,02) C _{max} ↔ 1,06 (0,95–1,20) Etravirin AUC ↔ 1,01 (0,93–1,10) C _{min} ↔ 1,07 (0,98–1,17) C _{max} ↔ 1,05 (0,96–1,15) | INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen zusammen mit Paroxetin angewendet werden. |

^a Vergleich basiert auf historischen Kontrollen.

^b Die Studie wurde mit Tenofovir-Disoproxilfumarat 300 mg einmal täglich durchgeführt.

Hinweis: In Arzneimittelinteraktionsstudien wurden unterschiedliche Formulierungen und/oder Dosierungen von Etravirin angewendet, die zu ähnlichen Verfügbarkeiten führten, weshalb Wechselwirkungen, die für eine Formulierung relevant sind, genauso für die andere relevant sind.

(siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf tierexperimentellen Daten ist ein Fehlbildungsrisiko bei Menschen unwahrscheinlich. Die klinischen Daten geben keinen Anlass zu Sicherheitsbedenken, sind aber sehr begrenzt.

Stillzeit

Etravirin tritt in die Muttermilch über. Aufgrund von potenziell auftretenden Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen sollten Frauen angewiesen werden, nicht zu stillen, wenn sie INTELENCE einnehmen. Um eine Übertragung von HIV auf den Säugling zu vermeiden, wird empfohlen, dass Frauen mit HIV ihren Säugling nicht stillen sollen.

Fertilität

Humandaten über die Auswirkung von Etravirin auf die Fertilität liegen nicht vor. Bei Ratten hatte die Behandlung mit Etravirin keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten und die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

INTELENCE hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von INTELENCE auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Nebenwirkungen wie Som-

nolenz und Schwindel wurden bei mit Etravirin behandelten Patienten beobachtet; dies sollte in Betracht gezogen werden, wenn die Verkehrstüchtigkeit von Patienten und ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beurteilt werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz ≥ 10%) aller Schweregrade, die für Etravirin berichtet wurden, waren Hautausschlag, Diarrhö, Übelkeit und Kopfschmerzen. In den Phase-III-Studien betrug die Abbruchrate aufgrund jeglicher Nebenwirkung 7,2% bei Patienten, die Etravirin erhielten. Die häufigste Nebenwirkung, die zu einem Abbruch führte, war Hautausschlag.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei mit Etravirin behandelten Patienten auftraten, sind in Tabelle 3 auf Seite 10 zusammengefasst. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten

(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000).

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Hautausschlag

Der Hautausschlag war am häufigsten leicht bis mäßig, im Allgemeinen vom makulösen bis makulopapulösen oder erythematösen Typ und trat meistens in der zweiten Woche der Therapie auf, ein Auftreten nach der vierten Behandlungswoche war seltener. Der Hautausschlag hatte meistens einen selbstlimitierenden Verlauf und klang im Allgemeinen innerhalb 1–2 Wochen bei fortgeführter Therapie ab (siehe Abschnitt 4.4). Im Etravirin-Arm der DUET-Studien war die Inzidenz von Hautausschlag bei Frauen höher als bei Männern (Hautausschlag ≥ Grad 2 wurde bei 9/60 [15,0%] Frauen und bei 51/539 [9,5%] Männern berichtet; ein Abbruch wegen Hautausschlag wurde bei 3/60 [5,0%] Frauen und bei 10/539 [1,9%] Männern berichtet) (siehe Abschnitt 4.4). Es gab keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich Schweregrad oder Therapieabbruch aufgrund von Hautausschlag. Die klinischen Daten sind begrenzt, und bei Patienten mit einer Anamnese von NNRTI-bedingten Hautreaktionen kann ein erhöhtes Risiko für Hautreaktionen nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 3: Beobachtete Nebenwirkungen von Etravirin in klinischen Studien und nach Markteinführung

| Systemorganklasse (SOC) | Häufigkeits-Kategorie | Nebenwirkungen |
|--|-----------------------|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | häufig | Thrombozytopenie, Anämie, Neutrophilenzahl erniedrigt |
| | gelegentlich | Leukozytenzahl erniedrigt |
| Erkrankungen des Immunsystems | häufig | Arzneimittelüberempfindlichkeit |
| | gelegentlich | Immunkonstruktionssyndrom |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | häufig | Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, LDL erhöht, Hypertriglyzeridämie, Hyperlipidämie, Dyslipidämie, Anorexie |
| Psychiatrische Erkrankungen | häufig | Angustzustände, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen |
| | gelegentlich | Verwirrtheit, Orientierungsstörung, Alpträume, Nervosität, abnorme Träume |
| Erkrankungen des Nervensystems | sehr häufig | Kopfschmerzen |
| | häufig | periphere Neuropathie, Parästhesie, Hypoästhesie, Amnesie, Somnolenz |
| | gelegentlich | Krampfanfall, Synkope, Tremor, Hypersomnie, Aufmerksamkeitsstörungen |
| Augenerkrankungen | häufig | verschwommenes Sehen |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | gelegentlich | Vertigo |
| Herzkrankungen | häufig | Myokardinfarkt |
| | gelegentlich | Vorhofflimmern, Angina pectoris |
| Gefäßerkrankungen | häufig | Hypertonie |
| | selten | hämorrhagischer Schlaganfall ^a |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | häufig | Belastungs-Dyspnoe |
| | gelegentlich | Bronchospasmus |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | sehr häufig | Diarrhö, Übelkeit |
| | häufig | gastroösophageale Reflux-Krankheit, Erbrechen, Abdominalschmerz, aufgetriebener Bauch, Blähungen, Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit, Stomatitis, Lipase erhöht, Amylase im Blut erhöht |
| | gelegentlich | Pankreatitis, Hämatemesis, Brechreiz |
| Leber- und Gallenerkrankungen | häufig | Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Aspartataminotransferase (AST) erhöht |
| | gelegentlich | Hepatitis, Steatosis hepatis, zytolytische Hepatitis, Hepatomegalie |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | sehr häufig | Hautausschlag |
| | häufig | Nachtschweiß, trockene Haut, Prurigo |
| | gelegentlich | Angioödem ^a , Gesichtsschwellung, Hyperhidrose |
| | selten | Steven-Johnson-Syndrom ^a , Erythema multiforme ^a |
| | sehr selten | Epidermolysis acuta toxica ^a , DRESS ^b |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | häufig | Niereninsuffizienz, Kreatinin im Blut erhöht |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | gelegentlich | Gynäkomastie |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | häufig | Fatigue |
| | gelegentlich | Trägheit |

^a Diese Nebenwirkungen wurden in anderen klinischen Studien als DUET-1 und DUET-2 beobachtet.

^b Diese Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung von Etravirin festgestellt.

Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Immunkonstruktionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der CART kann eine entzündliche Reaktion auf asymptotische oder residuale opportunistische Erreger auftreten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose

Über Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit den allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeit-Exposition gegenüber einer antiretroviralen Kombinationstherapie wurde berichtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (1 Jahr bis unter 18 Jahre)

Die Sicherheitsbewertung bei Kindern und Jugendlichen basiert auf zwei einarmigen Studien. PIANO (TMC125-C213) ist eine Phase-II-Studie, in der 101 antiretroviral vorbehandelte, HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 6 Jahren und unter 18 Jahren INTELENCE in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhielten. TMC125-C234/IMPAACT P1090 ist eine Phase-I/II-Studie, in der 26 antiretroviral vorbehandelte, HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten im Alter von 1 bis unter 6 Jahren INTELENCE in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

Die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen waren in den Studien PIANO und TMC125-C234/IMPAACT P1090 bei pädiatrischen Patienten und bei Erwachsenen vergleichbar. In der Studie PIANO wurde Hautausschlag bei weiblichen Patienten häufiger als bei männlichen Patienten berichtet (Hautausschlag \geq Grad 2 wurde bei 13/64 [20,3%] Frauen gegenüber 2/37 [5,4%] Männern berichtet; ein Abbruch wegen Hautausschlag wurde bei 4/64 [6,3%] Frauen gegenüber 0/37 [0%] Männern berichtet) (siehe Abschnitt 4.4). Der Hautausschlag war am häufigsten leicht bis mäßig, vom makulopapulösen Typ und trat meistens in der zweiten Woche der Therapie auf. Der Hautausschlag war zumeist selbstlimitierend und klang im Allgemeinen innerhalb 1 Woche bei fortgeführter Therapie ab.

In einer nach der Markteinführung durchgeführten retrospektiven Kohortenstudie, deren Ziel es war, das Langzeitsicherheitsprofil von Etravirin bei HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen zu etablieren, die Etravirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-Infektionen erhielten (N = 182), wurde das Stevens-Johnson-Syndrom mit einer höheren Inzidenz (1%) berichtet, als in klinischen Studien bei Erwachsenen (< 0,1%).

Andere spezielle Patientengruppen

Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virusinfektion

In der gepoolten Analyse von DUET-1 und DUET-2, tendierte die Inzidenz hepatischer Ereignisse bei den koinfizierten Patienten im Vergleich zu koinfizierten Patienten in der Placebogruppe höher zu sein. Etravirin sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zur symptomatischen Überdosierung mit Etravirin vor, aber vermutlich gehören die häufigsten Nebenwirkungen von Etravirin, wie Hautausschlag, Diarrhö, Übelkeit und Kopfschmerzen, zu den üblicherweise beobachteten Symptomen. Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Etravirin. Die Behandlung einer Überdosierung mit INTELENCE besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und der Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Da Etravirin in hohem Maße proteingebunden vorliegt, erscheint es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Dialyse erheblich eliminiert wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Nicht-Nukleosidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AG04.

Wirkmechanismus

Etravirin ist ein NNRTI des humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1). Etravirin bindet direkt an die reverse Transkriptase (RT) und blockiert die RNA-abhängigen und DNA-abhängigen DNA-Polymerase-Aktivitäten durch Störung der katalytischen Bindungsstelle des Enzyms.

Antivirale Aktivität *in vitro*

Etravirin weist mit medianen EC_{50} -Werten im Bereich von 0,9 bis 5,5 nM eine Wirkung gegen den Wildtyp HIV-1 bei T-Zell-Linien und primären Zellen auf. Etravirin zeigt eine Wirkung gegen die HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, E, F und G) und primäre Isolate der HIV-1-Gruppe O mit EC_{50} -Werten von 0,3 bis 1,7 nM bzw. 11,5 bis 21,7 nM. Obwohl Etravirin *in vitro* eine Wirkung gegen den HIV-2-Wildtyp mit medianen EC_{50} -Werten von 5,7 bis 7,2 μ M zeigt, wird die Behandlung einer HIV-2-Infektion mit Etra-

virin aufgrund fehlender klinischer Daten nicht empfohlen. Etravirin behält seine Wirksamkeit gegen virale HIV-1-Stämme bei, die gegen Nukleosidale Reverse-Transkriptase- und/oder Protease-Inhibitoren resistent sind. Zusätzlich zeigt Etravirin einen EC_{50} -Fold-Change (FC) ≤ 3 bei 60% von 6.171 NNRTI-resistenten klinischen Isolaten.

Resistenz

Die Analyse der Etravirin-Wirksamkeit in Relation zu NNRTI-Resistenz zu Studienbeginn erfolgte überwiegend auf Basis einer Etravirin-Gabe in Kombination mit Darunavir/Ritonavir (DUET-1 und DUET-2). Geboosterte Protease-Inhibitoren wie Darunavir/Ritonavir weisen eine höhere Resistenzbarriere im Vergleich zu anderen antiretroviralen Arzneimittelklassen auf. Reduzierte Etravirin-Wirksamkeits-Grenzwerte (> 2 Etravirin-assoziierte Mutationen zu Studienbeginn, siehe Abschnitt zu klinischen Ergebnissen) treten auf, wenn Etravirin in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor gegeben wird. Dieser Grenzwert kann bei einer antiretroviralen Kombinationstherapie ohne einen geboosterten Protease-Inhibitor niedriger sein.

In den Phase-III-Studien DUET-1 und DUET-2 waren V108I, V179F, V179I, Y181C und Y181I die Mutationen, die sich am häufigsten bei Patienten mit virologischem Versagen gegen das Etravirin enthaltende Therapieschema entwickelten und die im Allgemeinen vor einem Hintergrund multipler anderer NNRTI-Resistenz-assoziiierter Mutationen (RAMs) auftraten. In allen anderen mit Etravirin an HIV-1-infizierten Patienten durchgeführten Studien traten die folgenden Mutationen am häufigsten auf: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C und H221Y.

Kreuzresistenz

Es wird nicht empfohlen, Patienten nach einem virologischen Versagen auf ein Etravirin-enthaltendes Therapieschema mit Efavirenz und/oder Nevirapin zu behandeln.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Therapieerfahrene erwachsene Patienten

Pivotal Studien

Die Evidenz für die Wirksamkeit von Etravirin basiert auf den 48-Wochen-Daten aus den beiden Phase-III-Studien DUET-1 und DUET-2. Das Studiendesign dieser Studien war identisch, und in beiden Studien wurde eine ähnliche Wirksamkeit von Etravirin gesehen. Die in Tabelle 4 auf Seite 12 aufgeführten Ergebnisse sind gepoolte Daten der beiden Studien.

Studienmerkmale

- Design: randomisiert (1 : 1), doppelblind, placebokontrolliert.
- Behandlung: Etravirin vs. Placebo, zusätzlich zu einer Basistherapie (BR, background regimen), einschließlich Darunavir/Ritonavir (DRV/r), durch den Prüfarzt gewählte N(t)RTIs und optional Enfuvirtid (ENF).
- Haupteinschlusskriterien:
 - HIV-1-Plasma-Viruslast > 5.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml beim Screening
 - 1 oder mehrere NNRTI-Resistenz-assoziierte Mutationen (RAMs) beim Screening oder nach vorheriger geno-

typischer Analyse (d.h. archivierte Resistenz)

- 3 oder mehrere primäre PI-Mutationen beim Screening
 - stabile antiretrovirale Therapie seit mindestens 8 Wochen.
- Stratifizierung: Die Randomisierung wurde entsprechend der beabsichtigten Anwendung von ENF in der BR, der vorherigen Anwendung von Darunavir und der Viruslast beim Screening stratifiziert.
- Das virologische Ansprechen wurde als das Erreichen einer bestätigten, nicht nachweisbaren Viruslast (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) definiert.

Da es einen signifikanten Einfluss von ENF auf die Behandlungen gab, wurde die Primäranalyse für 2 ENF-Strata durchgeführt (Patienten, die ENF wieder oder nicht anwendeten, versus Patienten, die ENF *de novo* anwendeten). Die Ergebnisse von Woche 48 der gepoolten Analyse von DUET-1 und DUET-2 haben gezeigt, dass der Etravirin-Arm dem Placebo-Arm überlegen war und zwar unabhängig davon, ob ENF *de novo* ($p = 0,0199$) angewendet wurde oder nicht ($p < 0,0001$).

Die Ergebnisse der Analyse (Daten von Woche 48) bezüglich des ENF-Stratum sind in Tabelle 4 auf Seite 12 aufgeführt.

Signifikant weniger Patienten im Etravirin-Arm verglichen mit dem Placebo-Arm haben den klinischen Endpunkt (AIDS-definierende Erkrankung und/oder Tod) erreicht ($p = 0,0408$).

Eine Subgruppen-Analyse des virologischen Ansprechens (definiert als eine Viruslast von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) in Woche 48 bezüglich Ausgangs-Viruslast und Ausgangs-CD4-Zellzahl (gepoolte DUET-Daten) ist in Tabelle 5 auf Seite 12 dargestellt.

Baseline-Genotyp oder -Phänotyp und virologische Verlaufsanalysen

In DUET-1 und DUET-2 war das Vorliegen von 3 oder mehr unter den folgenden Mutationen V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A und G190S (Etravirin-RAMs) bei Baseline mit einem verminderten virologischen Ansprechen auf Etravirin assoziiert (siehe Tabelle 6 auf Seite 13). Diese individuellen Mutationen traten in Gegenwart anderer NNRTI-RAMs auf. V179F trat niemals ohne Y181C auf.

Die Schlussfolgerungen bezüglich der Relevanz bestimmter Mutationen oder Mutationsmuster sind bei Vorliegen zusätzlicher Daten Änderungen unterworfen. Es wird deshalb empfohlen, immer die verfügbaren Interpretationssysteme für die Analyse aktueller Resistenztestergebnisse zu Rate zu ziehen.

Das alleinige Auftreten von K103N, der gängigsten NNRTI-Mutation bei DUET-1 und DUET-2 bei Studienbeginn, wurde nicht als Resistenz-assoziierte Mutation gegen Etravirin identifiziert. Darüber hinaus wirkte sich im Etravirin-Arm das Vorliegen nur dieser Mutation nicht auf das Ansprechen aus. Um auf den Einfluss von K103N, wenn es mit anderen NNRTI-Mutationen assoziiert ist, schließen zu können, sind zusätzliche Daten erforderlich.

Daten aus den DUET-Studien lassen vermuten, dass der Baseline-EC₅₀-Fold-Change (FC) von Etravirin ein prädiktiver Faktor für das virologische Ergebnis war, mit allmählich abnehmenden Ansprechraten, die über FC 3 und FC 13 beobachtet wurden.

Die FC-Subgruppen basieren auf den ausgewählten Patientenkollektiven in DUET-1 und DUET-2 und sollen keine definitiven, klinischen Grenzwerte der Empfindlichkeit für Etravirin repräsentieren.

Explorativer direkter Vergleich mit Protease-Inhibitoren bei Protease-Inhibitor-naiven Patienten (Studie TMC125-C227)
TMC125-C227 war eine explorative, randomisierte, offene Studie mit aktiver Kontrollgruppe, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Etravirin in einem Behandlungsschema untersucht wurde, das in der derzeitigen Indikation nicht zugelassen ist. In der TMC125-C227-Studie wurde Etravirin (N = 59) mit 2 durch die Prüfarzte ausgewählten NRTIs (d.h. ohne einen Ritonavir-geboosterten PI) verabreicht und mit einer durch die Prüfarzte ausgewählten Kombination eines PIs mit 2 NRTIs (N = 57) verglichen. Das Patientenkollektiv der Studie umfasste PI-naive, NNRTI-erfahrene Patienten mit nachgewiesener NNRTI-Resistenz.

In Woche 12 war das virologische Ansprechen im PI-Kontrollarm größer (-2,2 log₁₀ Kopien/ml im Vergleich zum Ausgangswert; N = 53) als im Etravirin-Arm (-1,4 log₁₀ Kopien/ml im Vergleich zum Ausgangswert; N = 40). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant.

Basierend auf diesen Studienergebnissen wird bei Patienten, die bereits virologisches Versagen auf ein NNRTI- und N(t)RTI-enthaltendes Behandlungsschema gezeigt haben, eine Anwendung von Etravirin in alleiniger Kombination mit N(t)RTIs nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Therapieerfahrene pädiatrische Patienten (6 Jahre bis unter 18 Jahre)

PIANO ist eine einarmige Phase-II-Studie, die die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Etravirin bei 101 antiretroviral vorbehandelten, HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten von 6 Jahren bis unter 18 Jahren und mit mindestens 16 kg Körpergewicht untersuchte. Die Studie schloss Patienten ein, die unter einer stabilen, aber virologisch versagenden antiretroviralen Therapie standen und eine bestätigte Viruslast der Plasma-HIV-1-RNA > 500 Kopien/ml aufwiesen. Beim Screening war die Empfindlichkeit des Virus auf Etravirin Bedingung.

Der mediane Ausgangswert der Plasma-HIV-1-RNA betrug 3,9 log₁₀ Kopien/ml, und die mediane Ausgangs-CD4-Zellzahl betrug 385 × 10⁶ Zellen/l.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 13

In Woche 48 hatten 53,5% aller pädiatrischen Patienten eine bestätigte, nicht nachweisbare Viruslast von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml nach dem TLOVR-Algorithmus. Der Anteil der pädiatrischen Patienten mit < 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml betrug 63,4%. Die mittlere Veränderung der Plasma-

Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse

Tabelle 4: Gepoolte 48-Wochen-Daten aus DUET-1 und DUET-2

| | Etravirin + BR N = 599 | Placebo + BR N = 604 | Behandlungs- unterschied (95% KI) |
|---|------------------------------------|------------------------------------|---|
| Ausgangsmerkmale | | | |
| Medianer Plasma- HIV-1-RNA-Wert | 4,8 log ₁₀ Kopien/ml | 4,8 log ₁₀ Kopien/ml | |
| Mediane CD4-Zellzahl | 99 × 10 ⁶ Zellen/l | 109 × 10 ⁶ Zellen/l | |
| Behandlungsergebnisse | | | |
| Bestätigte, nicht nachweisbare Viruslast (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) ^a n (%) | | | 20,9% (15,3%; 26,4%) ^d |
| Gesamt | 363 (60,6%) | 240 (39,7%) | 12,8% (2,3%; 23,2%) ^f |
| <i>de-novo</i> -ENF | 109 (71,2%) | 93 (58,5%) | 23,9% (17,6%; 30,3%) ^f |
| Nicht <i>de-novo</i> -ENF | 254 (57,0%) | 147 (33,0%) | |
| < 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml ^a n (%) | 428 (71,5%) | 286 (47,4%) | 24,1% (18,7%; 29,5%) ^d |
| Mittlere Veränderung des HIV-1-RNA-log ₁₀ im Vergl. zu den Ausgangswerten (log ₁₀ Kopien/ml) ^b | -2,25 | -1,49 | -0,6 (-0,8; -0,5) ^c |
| Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl im Vergl. zu den Ausgangswerten (× 10 ⁶ /l) ^b | +98,2 | +72,9 | 24,4 (10,4; 38,5) ^c |
| Jegliche AIDS-definierende Erkrankung und/oder Tod n (%) | 35 (5,8%) | 59 (9,8%) | -3,9% (-6,9%; -0,9%) ^e |

^a Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus (TLOVR = Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens).

^b Non-completer wird als „Versager“ gewertet (NC = F).

^c Behandlungsunterschiede basieren auf dem Mittel der kleinsten Fehlerquadrate eines ANCOVA-Modells unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren. P-Werte < 0,0001 für eine mittlere Abnahme der HIV-1 RNA; p-Wert = 0,0006 für eine mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl.

^d Konfidenzintervall um den beobachteten Unterschied zwischen den Ansprechraten; p-Wert < 0,0001 basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Stratifizierungsfaktoren.

^e Konfidenzintervall um den beobachteten Unterschied zwischen Ansprechraten; p-Wert = 0,0408.

^f Konfidenzintervall um den beobachteten Unterschied zwischen Ansprechraten; p-Wert vom CMH-Test, der auf Stratifizierungsfaktoren überprüft = 0,0199 für *de novo* und < 0,0001 für nicht *de novo*.

Tabelle 5: Gepoolte Daten aus DUET-1 und DUET-2

| Subgruppen | Anteil der Patienten mit einer HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 48 | |
|--|---|-------------------------|
| | Etravirin + BR N = 599 | Placebo + BR N = 604 |
| Ausgangs-HIV-1-RNA | | |
| < 30.000 Kopien/ml | 75,8 % | 55,7 % |
| ≥ 30.000 und < 100.000 Kopien/ml | 61,2 % | 38,5 % |
| ≥ 100.000 Kopien/ml | 49,1 % | 28,1 % |
| Ausgangs-CD4-Zellzahl (× 10 ⁶ /l) | | |
| < 50 | 45,1 % | 21,5 % |
| ≥ 50 und < 200 | 65,4 % | 47,6 % |
| ≥ 200 und < 350 | 73,9 % | 52,0 % |
| ≥ 350 | 72,4 % | 50,8 % |

Hinweis: Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus (TLOVR = Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens)

HIV-1-RNA in Woche 48 im Vergleich zum Ausgangswert betrug -1,53 log₁₀ Kopien/ml, und die mittlere CD4-Zellzahl stieg im Vergleich zum Ausgangswert um 156 × 10⁶ Zellen/l.

Therapieerfahrene pädiatrische Patienten (1 Jahr bis unter 6 Jahre)

TMC125-C234/IMPAACT P1090 ist eine Phase-I/II-Studie, die die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit

von INTELENCE bei 20 antiretroviral vorbehandelten, HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 2 Jahren bis unter 6 Jahren (Kohorte I) und 6 antiretroviral vorbehandelten, HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr bis unter 2 Jahren (Kohorte II) untersuchte. Es wurden keine Patienten in die Kohorte III aufgenommen (≥ 2 Monate bis < 1 Jahr). Die Studie schloss Patienten mit virologi-

Tabelle 6: Anteile der Patienten mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml in Woche 48 nach der Ausgangszahl von Etravirin-RAMs bei Patienten, die nicht aufgrund von viralem Versagen aus den gepoolten DUET-1- und DUET-2-Studien ausgeschlossen wurden

| Ausgangszahl der Etravirin-RAMs* | Etravirin-Arme N = 549 | |
|----------------------------------|--|------------------|
| | Erneut verabreichtes/ nicht verabreichtes ENF | De-novo-ENF |
| Alle Bereiche | 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) |
| | Placebo-Arme N = 569 | |
| Alle Bereiche | 37,1 % (147/396) | 64,1 % (93/145) |

* Etravirin-RAMs = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S
Hinweis: Alle Patienten in den DUET-Studien erhielten eine Basistherapie, die Darunavir/rtv, durch den Prüfarzt ausgewählte NRTIs und optional Enfuvirtid enthielt.

schem Versagen nach einer mindestens 8-wöchigen antiretroviralen Behandlung oder mit einer mindestens 4-wöchigen Behandlungsunterbrechung mit einer Vorgeschichte von virologischem Versagen während einer antiretroviralen Behandlung ein, die eine bestätigte Viruslast der HIV-1-RNA > 1.000 Kopien/ml im Plasma aufwies und die beim Screening keine Anzeichen einer phänotypischen Resistenz gegen Etravirin aufwies.

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse des virologischen Ansprechens der Studie TMC125-C234/IMPAACT P1090 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 14

Untergruppenanalysen zeigten, dass das virologische Ansprechen [HIV-RNA < 400 Kopien/ml] bei Patienten im Alter von 2 Jahren bis unter 6 Jahren 100,0% [6/6] bei Patienten,

die die Etravirin-Tablette als Ganzes schluckten, 100% [4/4] bei Patienten, die eine Kombination von sowohl in Flüssigkeit aufgelöstem Etravirin als auch Etravirin-Tabletten als Ganzes einnahmen, und 60% [6/10] bei Patienten, die Etravirin in Flüssigkeit aufgelöst einnahmen, betrug. Von den 4 Patienten, die kein virologisches Ansprechen zeigten und die in Flüssigkeit aufgelöstes Etravirin einnahmen, zeigten 3 ein virologisches Versagen und hatten Probleme mit der Adhärenz, und einer brach die Behandlung aus Sicherheitsgründen vor der Woche 48 ab.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für INTELENCE eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus entspre-

chend der Entscheidung über das pädiatrische Prüfkonzept (PIP) im zugelassenen Anwendungsgebiet gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Schwangerschaft und postpartale Phase

In einer Studie mit 15 Schwangeren wurde während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft sowie in der postpartalen Phase die Einnahme von Etravirin (200 mg zweimal täglich) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln untersucht; es zeigte sich, dass während der Schwangerschaft im Vergleich zur postpartalen Phase die Etravirin-Gesamtexposition im Allgemeinen höher war und dass dies für ungebundenes Etravirin geringer ausgeprägt war (siehe Abschnitt 5.2). In dieser Studie wurden keine neuen klinisch relevanten Sicherheitsaspekte bei Müttern und Neugeborenen gefunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Etravirin wurden an gesunden erwachsenen Probanden sowie an behandlungserfahrenen HIV-1-infizierten erwachsenen und pädiatrischen Patienten untersucht. Die Etravirin-Exposition war bei den HIV-1-infizierten Patienten niedriger (35–50 %) als bei den gesunden Probanden.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 14

Resorption

Eine intravenöse Formulierung von Etravirin steht nicht zur Verfügung, weshalb die absolute Bioverfügbarkeit von Etravirin nicht bekannt ist. Im Allgemeinen wird die maximale Plasmakonzentration von Etravirin nach oraler Anwendung mit Nahrung innerhalb von 4 Stunden erreicht.

Bei gesunden Probanden wird die Resorption von Etravirin nicht durch die gleichzeitige orale Anwendung von Ranitidin oder Omeprazol, Arzneimitteln die bekannterweise den Magen-pH-Wert anheben, beeinflusst.

Tabelle 7: Virologisches Ansprechen (ITT – TLOVR), Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für die log₁₀-Viruslast (NC = F) und für den CD4-Zellanteil (in Prozent) und die Zellzahl (NC = F) in Woche 24 in Studie TMC125-C213 und die gepoolten DUET-Studien

| Studie Alter beim Screening Behandlungsgruppe | TMC125-C213 6 bis < 12 Jahre ETR N = 41 | TMC125-C213 12 bis < 18 Jahre ETR N = 60 | TMC125-C213 6 bis < 18 Jahre ETR N = 101 | Gepoolte DUET-Studien ≥ 18 Jahre ETR N = 599 |
|---|--|---|---|--|
| Virologische Parameter | | | | |
| Viruslast < 50 Kopien/ml in Woche 24, n (%) | 24 (58,5) | 28 (46,7) | 52 (51,5) | 363 (60,6) |
| Viruslast < 400 Kopien/ml in Woche 24, n (%) | 28 (68,3) | 38 (63,3) | 66 (65,3) | 445 (74,3) |
| ≥ 1 log ₁₀ Abfall gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24, n (%) | 26 (63,4) | 38 (63,3) | 64 (63,4) | 475 (79,3) |
| Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für die log ₁₀ -Viruslast (Kopien/ml) in Woche 24, Mittelwert (SE) und Median (Bereich) | -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) |
| Immunologische Parameter | | | | |
| Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für die CD4-Zellzahl (× 10 ⁶ Zellen/l), Mittelwert (SE) und Median (Bereich) | 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) |
| Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für den CD4-Zellanteil in Prozent, Median (Bereich) | 4 % (-9; 20) | 3 % (-4; 14) | 4 % (-9; 20) | 3 % (-7; 23) |

N = Anzahl der Patienten mit Daten; n = Anzahl der Beobachtungen.

Tabelle 8: Virologisches Ansprechen (ITT-FDA Snapshot*) in Woche 48 der Studie TMC125-C234/IMPACT P1090

| | Kohorte I ≥ 2 bis < 6 Jahre (N = 20) | Kohorte II ≥ 1 bis < 2 Jahre (N = 6) |
|---|--|--|
| Baseline | | |
| HIV-1-RNA im Plasma | 4,4 log ₁₀ Kopien/ml | 4,4 log ₁₀ Kopien/ml |
| Mediane CD4+-Zellzahl Medianer CD4+-Ausgangswert in % | 817,5 × 10 ⁶ Zellen/l (27,6 %) | 1.491,5 × 10 ⁶ Zellen/l (26,9 %) |
| Woche 48 | | |
| Virologisches Ansprechen (Plasma- Viruslast < 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml) | 16/20 (80,0 %) | 1/6 (16,7 %) |
| Mediane Veränderung der HIV-1-RNA im Plasma in Woche 48 im Vergleich zum Ausgangswert | -2,31 log ₁₀ Kopien/ml | -0,665 log ₁₀ Kopien/ml |
| Mediane Veränderung der CD4+-Zell- zahl im Vergleich zum Ausgangswert | 298,5 × 10 ⁶ Zellen/l (5,15 %) | 0 × 10 ⁶ Zellen/l (-2,2 %) |

N = Anzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe.

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

Tabelle 9: Geschätzte Populations-Pharmakokinetik von Etravirin 200 mg zweimal täglich bei HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten (integrierte Daten aus Phase-III-Studien in Woche 48)*

| Parameter | Etravirin 200 mg zweimal täglich N = 575 |
|---|---|
| AUC _{12h} (ng · h/ml) | |
| Geometrisches Mittel ± Standardabweichung | 4.522 ± 4.710 |
| Median (Bereich) | 4.380 (458–59.084) |
| C _{0h} (ng/ml) | |
| Geometrisches Mittel ± Standardabweichung | 297 ± 391 |
| Median (Bereich) | 298 (2–4.852) |

* Alle in den klinischen Phase-III-Studien eingeschlossenen HIV-1-infizierten Patienten erhielten Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich als Teil ihrer Basistherapie. Daher berücksichtigen die in der Tabelle angegebenen Schätzungen der pharmakokinetischen Parameter die Reduktionen der pharmakokinetischen Parameter von Etravirin, wenn Etravirin mit Darunavir/Ritonavir kombiniert wird.

Hinweis: Die mediane Proteinbindung der EC₅₀ adjustiert für MT4-Zellen, die mit HIV-1/IIIB infiziert waren, betrug *in vitro* = 4 ng/ml.

Einfluss von Nahrung auf die Resorption

Wenn Etravirin bei Nahrungskarenz verabreicht wurde, war die systemische Etravirin-Exposition (AUC) im Vergleich zu einer Anwendung nach einer Mahlzeit um circa 50 % niedriger. Deshalb sollte INTELENCE nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Etravirin ist *in vitro* zu ungefähr 99,9 % an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin (99,6 %) und α₁-saures Glykoprotein (97,66 %–99,02 %). Die Verteilung von Etravirin in andere Kompartimente als das Plasma (z. B. zerebrospinale Flüssigkeit, Genitaltraktsekretionen) wurde beim Menschen nicht untersucht.

Biotransformation

In-vitro-Experimente an menschlichen Lebermikrosomen (HLMs) zeigen, dass Etravirin hauptsächlich einer oxidativen Metabolisierung durch das hepatische Cytochrom-CYP450 (CYP3A)-System und in geringerem Ausmaß durch die CYP2C-Familie unterliegt mit anschließender Glucuronidierung.

Elimination

Nach Anwendung einer radioaktiv-markierten ¹⁴C-Etravirin-Dosis konnten 93,7 % der verabreichten Dosis von ¹⁴C-Etravirin in den Fäzes und 1,2 % im Urin nachgewiesen werden. Der Anteil an unverändertem Etravirin betrug in den Fäzes 81,2 % bis 86,4 % der verabreichten Dosis. Bei dem unveränderten Etravirin in den Fäzes handelt es sich wahrscheinlich um das nicht-resorbierte Arzneimittel. Im Urin konnte kein unverändertes Etravirin nachgewiesen werden. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Etravirin betrug ca. 30–40 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Pädiatrische Patienten (1 Jahr bis unter 18 Jahre)

Die Pharmakokinetik von Etravirin bei 122 antiretroviral vorbehandelten, HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten von 1 Jahr bis unter 18 Jahren zeigte, dass die gewichtsbasierten Dosierungen zu einer Etravirin-Exposition führten, die vergleichbar mit der von Erwachsenen war, die Etravirin 200 mg zweimal täglich erhielten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die populations-pharmakokinetischen Schätzungen für

die Etravirin AUC_{12h} und C_{0h} sind in Tabelle 10 auf Seite 15 zusammengefasst.

Ältere Patienten

Eine populationspezifische Analyse der Pharmakokinetik bei HIV-infizierten Patienten zeigte keine wesentlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Etravirin in dem untersuchten Altersbereich (18 bis 77 Jahre). 6 Patienten waren 65 Jahre oder älter (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Geschlecht

Es wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Männern und Frauen beobachtet. In die Studien war eine begrenzte Anzahl Frauen eingeschlossen.

Ethnische Zugehörigkeit

Eine populationspezifische Analyse der Pharmakokinetik von Etravirin bei HIV-infizierten Patienten ergab keine wesentlichen Unterschiede zwischen kaukasischen, hispanischen und schwarzen Patienten. Die Pharmakokinetik bei anderen ethnischen Gruppen wurde nicht ausreichend untersucht.

Leberfunktionsstörung

Etravirin wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und eliminiert. In einer Studie, in der 8 Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) Leberfunktionsstörung mit 8 passenden Kontrollen und 8 Patienten mit mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung mit 8 passenden Kontrollen verglichen wurden, unterschieden sich die pharmakokinetischen Eigenschaften von Etravirin unter multipler Dosierung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung nicht. Die Konzentrationen des ungebundenen Wirkstoffs wurden jedoch nicht ermittelt. Eine erhöhte Exposition mit ungebundenem Wirkstoff kann erwartet werden. Bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen, bei der Anwendung wird jedoch zur Vorsicht geraten. INTELENCE wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) untersucht und wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Koinfektion mit dem Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus

Populationspezifische Analysen der Pharmakokinetik in den DUET-1- und DUET-2-Studien zeigten eine reduzierte Clearance von Etravirin bei HIV-1-infizierten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus-Koinfektion (was möglicherweise zu einer erhöhten Exposition und einer Änderung des Sicherheitsprofils führen könnte). Angesichts der begrenzten Daten, die zu Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder -C-Koinfektion verfügbar sind, ist besondere Vorsicht geboten, wenn INTELENCE bei diesen Patienten angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Etravirin wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Aus den Ergebnissen einer Massenbilanz-Studie mit radioaktivem ¹⁴C-Etravirin geht hervor, dass < 1,2 % der verabreichten Dosis von Etravirin mit dem Urin ausgeschieden wird. Es wurde kein unveränderter Wirkstoff im Urin nachgewiesen, so dass zu erwarten ist, dass

Tabelle 10: Pharmakokinetische Parameter für Etravirin bei vorbehandelten HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr bis unter 18 Jahren (TMC125-C234/IMPAACT P1090 [48-Wochen-Analyse, intensive PK] und PIANO [48-Wochen-Analyse, Populations-PK])

| Altersgruppe (Jahre) | ≥ 1 Jahr bis < 2 Jahre (Kohorte II) | ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre (Kohorte I) | 6 Jahre bis < 18 Jahre |
|---|--|--|------------------------|
| Parameter | Etravirin N = 6 | Etravirin N = 15 | Etravirin N = 101 |
| AUC _{12h} (ng·h/ml) | | | |
| Geometrisches Mittel ± Standardabweichung | 3.328 ± 3.138 | 3.824 ± 3.613 | 3.729 ± 4.305 |
| Median (Bereich) | 3.390 (1.148 – 9.989) | 3.709 (1.221 – 12.999) | 4.560 (62 – 28.865) |
| C _{0h} (ng/ml) | | | |
| Geometrisches Mittel ± Standardabweichung | 193 ± 186 | 203 ± 280 | 205 ± 342 |
| Median (Bereich) | 147 (0 ^a – 503) | 180 (54 – 908) | 287 (2 – 2.276) |

^a Bei einem Patienten in der Kohorte II lagen die Etravirin-Konzentrationen vor der Anwendung der Dosis beim intensiven PK-Besuch unter der Nachweisgrenze.

der Einfluss einer Nierenfunktionsstörung auf die Elimination von Etravirin minimal ist. Da Etravirin in hohem Maße proteingebunden vorliegt, erscheint es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse erheblich eliminiert wird (siehe Abschnitt 4.2).

Schwangerschaft und postpartale Phase

In Studie TMC114HIV3015 wurde Etravirin 200 mg zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei 15 Schwangeren während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft sowie in der postpartalen Phase untersucht. Die Exposition gegenüber dem Gesamt-Etravirin war nach der Einnahme von Etravirin 200 mg zweimal täglich als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes im Allgemeinen höher während der Schwangerschaft im Vergleich zur postpartalen Phase (siehe Tabelle 11). Die Unterschiede waren für die Exposition gegenüber ungebundenem Etravirin weniger ausgeprägt. Bei Frauen, die Etravirin 200 mg zweimal täglich erhielten, wurden während der Schwangerschaft höhere Mittelwerte für C_{max}, AUC_{12h} bzw. C_{min} im Vergleich zur postpartalen Phase beobachtet. Die Mittelwerte dieser Parameter waren während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft vergleichbar.

Jede Probandin diente als ihre eigene Kontrolle und im intra-individuellen Vergleich ergaben sich für das Gesamt-Etravirin C_{min}, C_{max} bzw. AUC_{12h} Werte, die im zweiten Trimenon der Schwangerschaft 1,2-, 1,4- bzw. 1,4-mal höher waren als in der postpartalen Phase und im dritten Trimenon 1,1-, 1,4- bzw. 1,2-mal höher lagen als in der postpartalen Phase.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle, toxikologische Studien zu Etravirin wurden an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Hunden durchgeführt. Bei Mäusen wurden die Leber und das Blutgerinnungssystem als Hauptzielorgane identifiziert. Hämorrhagische Kardiomyopathie wurde nur bei männlichen Mäusen beobachtet und wurde als Folge einer schweren, durch den Vitamin-K-Weg vermittelten Koagulopathie, erachtet. Bei Ratten wurden die Leber, die Schilddrüse und das Blutgerinnungssystem als Hauptzielorgane identifiziert. Während die Exposition bei Mäusen der

Tabelle 11: Ergebnisse zur Pharmakokinetik des Gesamt-Etravirins nach der Einnahme von Etravirin 200 mg zweimal täglich als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft und der postpartalen Phase.

| Pharmakokinetik von Etravirin Mittelwert ± SD (Median) | Etravirin 200 mg zweimal täglich, postpartale Phase N = 10 | Etravirin 200 mg zweimal täglich, zweites Trimenon N = 13 | Etravirin 200 mg zweimal täglich, drittes Trimenon 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 n = 9 für AUC_{12h}

Exposition im humantherapeutischen Bereich entsprach, lag sie bei Ratten bei der empfohlenen Dosis unter der klinischen Exposition. Beim Hund wurden bei Expositionen, die ca. 8-fach über der Exposition der im humantherapeutischen Bereich empfohlenen Dosis (200 mg zweimal täglich) lagen, Veränderungen in der Leber und der Gallenblase beobachtet.

Bei einer an Ratten durchgeführten Studie traten bei Expositionen, die zu den im humantherapeutischen Bereich empfohlenen Dosierungen äquivalent waren, keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität auf. Unter Etravirin wurde bei Ratten und Kaninchen bei Expositionen, die den im humantherapeutischen Bereich empfohlenen Dosierungen äquivalent waren, keine Teratogenität beobachtet. Bei maternalen Expositionen, die den im humantherapeutischen Bereich empfohlenen Dosierungen äquivalent waren, hatte Etravirin keine Auswirkung auf die Entwicklung der Nachkommen während der Laktation oder nach der Entwöhnung.

Etravirin war bei Ratten und männlichen Mäusen nicht kanzerogen. Ein Anstieg der Inzidenzen von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen wurde bei weiblichen Mäusen beobachtet. Die hepatozellulären Befunde bei weiblichen Mäusen werden allgemein als nagerspezifisch erachtet, diese sind assoziiert mit einer Induktion von Leberenzymen und für den Menschen bedingt relevant. Die systemische Etravirin-Exposition (basierend auf der AUC) war bei den getesteten Höchstdosen im Vergleich zu jener, die bei der empfohlenen therapeutischen Dosis (200 mg zweimal täglich) bei Menschen beobachtet wurde, das 0,6-fache (Mäuse)

und zwischen dem 0,2- und 0,7-fachen (Ratten). *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien mit Etravirin ergaben keinen Hinweis auf ein mutagenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

INTELENCE 25 mg Tabletten

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Lactose-Monohydrat

INTELENCE 100 mg Tabletten

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Lactose-Monohydrat

INTELENCE 200 mg Tabletten

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

INTELENCE 25 mg Tabletten

2 Jahre.
8 Wochen nach Anbruch der Flasche.

INTELENCE 100 mg Tabletten

2 Jahre.

INTELENCE 200 mg Tabletten

2 Jahre.

6 Wochen nach Anbruch der Flasche.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalflasche aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Beutel mit dem Trockenmittel nicht entfernen.

6.5 Art und Inhalt des BehältnissesINTELENCE 25 mg Tabletten

Die Flasche ist aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), die 120 Tabletten und 2 Beutel mit Trockenmittel enthält und mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen (PP) versehen ist.

Jede Schachtel enthält 1 Flasche.

INTELENCE 100 mg Tabletten

Die Flasche ist aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), die 120 Tabletten und 3 Beutel mit Trockenmittel enthält und mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen (PP) versehen ist.

Jede Schachtel enthält 1 Flasche.

INTELENCE 200 mg Tabletten

Die Flasche ist aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), die 60 Tabletten und 3 Beutel mit Trockenmittel enthält und mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen (PP) versehen ist.

Jede Schachtel enthält 1 Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Patienten, die die Tablette(n) nicht im Ganzen schlucken können, können die Tablette(n) in einem Glas Wasser auflösen. Die Patienten sollen angewiesen werden, folgendes zu tun:

- die Tablette(n) in 5 ml (1 Teelöffel) Wasser oder in mindestens so viel Flüssigkeit geben, dass das Arzneimittel bedeckt ist,
- gut umrühren, bis das Wasser milchig aussieht,
- falls benötigt, mehr Wasser oder alternativ Orangensaft oder Milch zugeben (die Patienten sollen die Tabletten nicht in Orangensaft oder Milch geben, ohne zuerst Wasser zuzugeben),
- sofort austrinken,
- das Glas mehrere Male mit Wasser, Orangensaft oder Milch ausspülen und jedes Mal die Flüssigkeit ganz austrinken, um sicherzustellen, dass der Patient die vollständige Dosis eingenommen hat.

Wenn die INTELENCE-Tablette(n) in Flüssigkeit aufgelöst werden, müssen diese zuerst eingenommen werden, das heißt, vor anderen flüssigen Anti-HIV-Arzneimitteln, die gleichzeitig eingenommen werden müssen.

Der Patient und dessen Pflegeperson sollen sich an den behandelnden Arzt wenden, wenn der Patient nicht in der Lage ist, die gesamte Dosis zu schlucken, wenn diese in einer Flüssigkeit aufgelöst ist (siehe Abschnitt 4.4).

Die Verwendung von warmen (> 40°C) oder kohlenensäurehaltigen Getränken sollte vermieden werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. August 2008

Datum der letzten Verlängerung:
23. August 2018

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

| |
|------------------|
| Fachinfo-Service |
|------------------|

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt