

1. LÆGEMIDLETS NAVN

INTELENCE 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 100 mg etravirin.

Hjælpestof: Hver tablet indeholder 160 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Denne indikation er baseret på 48-ugers analyser i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase III-forsøg med patienter, som allerede havde været i behandling med mange forskellige antivirale midler, og som havde virusstammer med resistensmutationer over for non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTI) og proteasehæmmere (PI), hvor INTELENCE blev undersøgt i kombination med et optimeret baggrundsregime (OBR), som inkluderede darunavir/ritonavir (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

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

INTELENCE skal altid gives i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis af INTELENCE er 200 mg (to 100 mg tabletter) indtaget peroralt to gange dagligt (x 2) efter et måltid (se pkt. 5.2).

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

Pædiatrisk population

INTELENCEs sikkerhed og virkning hos børn < 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre

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

Nedsat leverfunktion

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

Nedsat nyrefunktion

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

Indgivelsesmåde

Til oral anvendelse.

Patienter, som ikke er i stand til at sluge en hel INTELENCE tablet, kan opløse tabletten i et glas vand. Når tabletten er opløst, omrøres omhyggeligt, hvorefter den skal drikkes med det samme. Glasset skylles med flere hold vand, og hver gang drikkes alt indholdet i glasset for at sikre, at hele dosen indtages.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienterne bør informeres om, at den aktuelle antiretrovirale behandling ikke kurerer hiv, og at der stadig foreligger en risiko for at overføre hiv til andre via seksuel kontakt eller forurening med blod under behandlingen med INTELENCE. Relevante forholdsregler bør fortsat tages.

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

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

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

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

Svære kutane reaktioner og overfølsomhedsreaktioner

De kutane reaktioner var i de fleste tilfælde lette til moderate og optrådte i anden behandlingsuge og sjældent efter uge 4. De kutane reaktioner svandt i de fleste tilfælde spontant og forsvandt typisk inden for 1-2 uger under fortsat behandling (se pkt. 4.8).

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

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

Hvis INTELENCE ordineres til kvinder, bør det tages i betragtning, at incidensen af kutane reaktioner var højere hos kvinder end hos mænd i INTELENCE-gruppen i DUET-forsøgene.

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

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

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

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

Ældre

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

Patienter med andre samtidige tilstande

Nedsat leverfunktion

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

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

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

Omfordeling af kropsfedt

Antiretroviral kombinationsbehandling (CART) er hos hiv-inficerede patienter blevet forbundet med omfordeling af kropsfedt (lipodystrofi). Langtidskonsekvenserne heraf er på nuværende tidspunkt ukendte. Kendskab til virkningsmekanismen er ufuldstændig. Der er fremsat hypoteser om en forbindelse mellem visceral lipomatose og proteasehæmmere (PI) samt lipoatrofi og nukleosid revers transkriptasehæmmere (NRTI). En forøget risiko for lipodystrofi er blevet associeret med individuelle faktorer som højere alder og med behandlingsrelaterede faktorer som langvarig antiretroviral behandling og med metaboliske forstyrrelser. Klinisk undersøgelse bør omfatte vurdering af fysiske tegn på fedtomfordeling (se pkt. 4.8).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens på tidspunktet for opstart af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværre allerede tilstedeværende symptomer. Sådanne reaktioner er typisk blevet observeret inden for de første uger eller måneder efter initiering af antiretroviral kombinationsbehandling. Relevante eksempler er retinitis forårsaget af cytomegalovirus, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer skal evalueres og behandling iværksættes efter behov (se pkt. 4.8).

Osteonekrose

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

Interaktion med lægemidler

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

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

Lactoseintolerans og lactasemangel

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler, som påvirker etravirineksponeringen

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

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

Lægemidler, som påvirkes af etravirin

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

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

Kendte og teoretiske interaktioner med udvalgte antiretrovirale og non-antiretrovirale lægemidler er angivet i tabel 1.

Interaktionstabel

Interaktioner mellem etravirin og samtidigt indgivne lægemidler angives i tabel 1 (forhøjelse angives med "↑", reduktion angives med "↓", ingen ændring angives med "↔", ikke undersøgt angives med "ND", konfidensinterval angives med "CI").

Tabel 1: INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	Virkninger på lægemiddelniveau Mindste kvadraters metode Middelværdi (90 % CI; 1,00 = ingen virkning)	Anbefalinger vedrørende samtidig indgift
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale midler		
<i>NRTI-midler</i>		

Didanosin 400 mg en gang dagligt	didanosin AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) didanosin C _{min} ND didanosin C _{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) etravirin AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) etravirin C _{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) etravirin C _{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Der ses ingen signifikant virkning på didanosins eller etravirins farmakokinetiske parametre. INTELENCE og didanosin kan anvendes uden dosisjustering.
Tenofovir 300 mg en gang dagligt	tenofovir AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) tenofovir C _{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) tenofovir C _{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) etravirin AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) etravirin C _{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) etravirin C _{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Der ses ingen signifikant virkning på tenofovirs eller etravirins farmakokinetiske parametre. INTELENCE og tenofovir kan anvendes uden dosisjustering.
Andre NRTI-midler	Ikke undersøgt, men der forventes ingen interaktion, eftersom andre NRTI-midler primært elimineres via nyrerne (f.eks. abacavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin).	Etravirin kan anvendes sammen med disse NRTI-midler uden dosisjustering.
<i>NNRTI-midler</i>		
Efavirenz Nevirapin	Kombination af to NNRTI-midler har ikke vist sig gavnlige. Samtidig indgift af INTELENCE og efavirenz eller nevirapin kan forårsage signifikant reduktion i plasmakoncentrationen af etravirin og tab af terapeutisk virkning af INTELENCE.	Det frarådes at indgive INTELENCE samtidig med andre NNRTI-midler.
<i>Ikke-boostede proteasehæmmere (dvs. uden samtidig indgift af lavdosis ritonavir)</i>		
Nelfinavir	Ikke undersøgt. INTELENCE forventes at øge plasmakoncentrationen af nelfinavir.	Det frarådes at indgive INTELENCE samtidig med nelfinavir.
Indinavir	Samtidig indgift af INTELENCE og indinavir kan forårsage signifikant reduktion i plasmakoncentrationen af indinavir og tab af den terapeutiske virkning af indinavir.	Det frarådes at indgive INTELENCE samtidig med indinavir.
<i>Boostede proteasehæmmere (med lavdosis ritonavir)</i>		
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg to gange dagligt	tipranavir AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) tipranavir C _{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) tipranavir C _{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) etravirin AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) etravirin C _{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) etravirin C _{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Det frarådes at indgive tipranavir/ritonavir samtidig med INTELENCE (se pkt. 4.4).
Fosamprenavir/ ritonavir 700/100 mg to gange dagligt	amprenavir AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) amprenavir C _{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) amprenavir C _{max} ↑ 1,62 (1,47-1,79) etravirin AUC ↔ ^a etravirin C _{min} ↔ ^a etravirin C _{max} ↔ ^a	Det kan være nødvendigt at reducere dosis af amprenavir/ritonavir og fosamprenavir/ritonavir ved indgift samtidig med INTELENCE. Brug af den orale opløsning kan overvejes til dosisreduktion.
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gang dagligt	atazanavir AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) atazanavir C _{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) atazanavir C _{max} ↔ 0,97 (0,89-1,05) etravirin AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) etravirin C _{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) etravirin C _{max} ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE og atazanavir/ritonavir kan anvendes uden dosisjustering.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt	darunavir AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) darunavir C _{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) darunavir C _{max} ↔ 1,11 (1,01-1,22) etravirin AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) etravirin C _{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) etravirin C _{max} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE og darunavir/ritonavir kan anvendes uden dosisjustering (se også pkt. 5.1).

Lopinavir/ritonavir (tablet) 400/100 mg to gange dagligt	lopinavir AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) lopinavir C _{min} ↓ 0,80 (0,73-0,88) lopinavir C _{max} ↔ 0,89 (0,82-0,96) etravirin AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) etravirin C _{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) etravirin C _{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE og lopinavir/ritonavir kan anvendes uden dosisjustering.
Saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg to gange dagligt	saquinavir AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) saquinavir C _{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) saquinavir C _{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) etravirin AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) etravirin C _{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) etravirin C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE og saquinavir/ritonavir kan anvendes uden dosisjustering.
<i>CCR5-antagonister</i>		
Maraviroc 300 mg to gange dagligt	maraviroc AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) maraviroc C _{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) maraviroc C _{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) etravirin AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) etravirin C _{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) etravirin C _{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17)	Den anbefalede dosis af maraviroc i kombination med INTELENCE ved tilstedeværelse af potente CYP3A-hæmmere (f.eks. boostede proteasehæmmere) er 150 mg 2 gange daglig bortset fra fosamprenavir/ritonavir (maraviroc-dosis 300 mg 2 gange daglig). Dosisjustering er ikke påkrævet for INTELENCE. Se også pkt. 4.4.
Maraviroc/darunavir/ritonavir 150/600/100 mg to gange dagligt	maraviroc AUC ↑ 3,10* (2,57-3,74) maraviroc C _{min} ↑ 5,27* (4,51-6,15) maraviroc C _{max} ↑ 1,77* (1,20-2,60) * sammenlignet med maraviroc 150 mg 2 gange daglig	
<i>Fusionshæmmere</i>		
Enfuvirtid 90 mg to gange dagligt	etravirin* AUC ↔ ^a etravirin* C _{0h} ↔ ^a Enfuvirtidkoncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen virkning. * baseret på farmakokinetiske populationsanalyser	Der forventes ingen interaktion for hverken INTELENCE eller enfuvirtid, når stofferne indgives samtidig.
<i>Integrasehæmmere</i>		
Raltegravir 400 mg to gange dagligt	raltegravir AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) raltegravir C _{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) raltegravir C _{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15) etravirin AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) etravirin C _{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) etravirin C _{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE og raltegravir kan anvendes uden dosisjustering.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin 0,5 mg enkeltdosis	digoxin AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) digoxin C _{min} ND digoxin C _{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE og digoxin kan anvendes uden dosisjustering. Det anbefales at monitorere digoxinniveauet, når digoxin kombineres med INTELENCE.
Amiodaron Bepridil Disopyramid Flecainid Lidocain (systemisk) Mexiletin Propafenon Quinidin	Ikke undersøgt. INTELENCE forventes at reducere plasmakoncentrationen af disse antiarytmika.	Forsigtighed tilrådes, og monitorering af den terapeutiske koncentration anbefales om muligt, når antiarytmika indgives samtidig med INTELENCE.
ANTIBIOTIKA		
Azithromycin	Ikke undersøgt. Eftersom azithromycin udskilles via galdevejene, forventes ingen lægemiddelinteraktioner mellem azithromycin og INTELENCE.	INTELENCE og azithromycin kan anvendes uden dosisjustering.

Clarithromycin 500 mg to gange dagligt	clarithromycin AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) clarithromycin C _{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) clarithromycin C _{max} ↓ 0,66 (0,57-0,77) 14-OH-clarithromycin AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) 14-OH-clarithromycin C _{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) 14-OH-clarithromycin C _{max} ↑ 1,33 (1,13-1,56) etravirin AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) etravirin C _{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) etravirin C _{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Clarithromycineksponeringe n blev reduceret af etravirin, men koncentrationen af den aktive metabolit, 14-OH-clarithromycin, blev forøget. Eftersom 14-OH-clarithromycin har nedsat aktivitet over for <i>Mycobacterium avium</i> <i>complex</i> (MAC), kan den samlede aktivitet over for denne patogen måske ændres. Derfor bør alternativer til clarithromycin overvejes til behandling af MAC.
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	Ikke undersøgt. INTELENCE forventes at øge plasmakoncentrationen af warfarin.	Det anbefales at monitorere International Normalised Ratio (INR), når warfarin kombineres med INTELENCE.
ANTIEPILEPTIKA		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Ikke undersøgt. Carbazamepin, phenobarbital og phenytoin forventes at reducere plasmakoncentrationen af etravirin.	Kombination frarådes.
ANTIMYKOTIKA		
Fluconazol 200 mg en gang dagligt om morgenen	fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) fluconazol C _{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) fluconazol C _{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) etravirin AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) etravirin C _{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) etravirin C _{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE og fluconazol kan anvendes uden dosisjustering.
Voriconazol 200 mg to gange dagligt	voriconazol AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) voriconazol C _{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) voriconazol C _{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) etravirin AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) etravirin C _{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) etravirin C _{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)	INTELENCE og voriconazol kan anvendes uden dosisjustering.
Itraconazol Ketoconazol Posaconazol	Ikke undersøgt. <u>Posaconazol</u> , en potent CYP3A4-hæmmer, kan øge plasmakoncentrationen af etravirin. <u>Itraconazol</u> og <u>ketoconazol</u> er potente CYP3A4-hæmmere og -substrater. Samtidig systemisk brug af itraconazol eller ketoconazol og INTELENCE kan øge plasmakoncentrationen af etravirin. Samtidig kan plasmakoncentrationen af itraconazol eller ketoconazol blive reduceret af INTELENCE.	INTELENCE og disse antimykotika kan anvendes uden dosisjustering.
ANTIBIOTIKA MED VIRKNING PÅ MYKOBAKTERIER		
Rifampicin Rifapentin	Ikke undersøgt. Rifampicin og rifapentin forventes at reducere plasmakoncentration af etravirin. INTELENCE bør anvendes i kombination med en boosted proteasehæmmer. Rifampicin er kontraindiceret i kombination med boostede proteasehæmmere.	Kombination frarådes.

Rifabutin 300 mg en gang dagligt	I kombination med en boostet PI: Der er ikke udført nogen interaktionsforsøg. På baggrund af historiske data kan der forventes en reduktion i etravirineksponeringen. Derimod kan der forventes en øget rifabutineksponering, især for 25-O-desacetylrifabutin. Uden kombination med en boostet PI (uden for den anbefalede indikation for etravirin): rifabutin AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) rifabutin C _{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) rifabutin C _{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03) 25-O-desacetylrifabutin AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) 25-O-desacetylrifabutin C _{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) 25-O-desacetylrifabutin C _{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00) etravirin AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) etravirin C _{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) etravirin C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)	Kombinationen af INTELENCE sammen med en boostet PI og rifabutin bør anvendes med forsigtighed på grund af risikoen for reduktion af etravirineksponering og risikoen for øget eksponering for rifabutin og 25-O-desacetylrifabutin. Det anbefales, at der monitoreres omhyggeligt for virologisk respons og for rifabutinrelaterede bivirkninger. Find venligst informationer om dosisjusteringsanbefalinger for rifabutin i produktinformationen for den tilknyttede boostede PI.
ANTIVIRALE MIDLER		
Ribavirin	Ikke undersøgt, men der forventes ingen interaktion, eftersom ribavirin elimineres via nyrerne.	INTELENCE og ribavirin kan anvendes uden dosisjustering.
BENZODIAZEPINER		
Diazepam	Ikke undersøgt. Etravirin forventes at øge plasmakoncentrationen af diazepam.	Alternativer til diazepam bør overvejes.
KORTIKOSTEROIDER		
Dexamethason (systemisk)	Ikke undersøgt. Dexamethason forventes at reducere plasmakoncentrationen af etravirin.	Systemisk dexamethason bør anvendes med forsigtighed, eller alternativer bør overvejes, især ved kronisk anvendelse.
ØSTROGENBASEREDE ANTIKONCEPTIVA		
Ethinyløstradiol 0,035 mg en gang dagligt Norethindron 1 mg en gang dagligt	ethinyløstradiol AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) ethinyløstradiol C _{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) ethinyløstradiol C _{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) norethindron AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) norethindron C _{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) norethindron C _{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) etravirin AUC ↔ ^a etravirin C _{min} ↔ ^a etravirin C _{max} ↔ ^a	Østrogen- og/eller progesteronbaserede antikonceptiva og INTELENCE kan gives i kombination uden dosisjustering.
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ikke undersøgt. Perikon forventes at reducere plasmakoncentrationen af etravirin.	Kombination frarådes.
HMG-COA-REDUKTASEHÆMMERE		
Atorvastatin 40 mg en gang dagligt	atorvastatin AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) atorvastatin C _{min} ND atorvastatin C _{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) 2-OH-atorvastatin AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) 2-OH-atorvastatin C _{min} ND 2-OH-atorvastatin C _{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) etravirin AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) etravirin C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) etravirin C _{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	INTELENCE og atorvastatin kan gives i kombination uden dosisjustering, men det kan være nødvendigt at justere atorvastatindosis på basis af det kliniske respons.

Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Ikke undersøgt. Der forventes ingen interaktion mellem <u>pravastatin</u> og INTELENCE. <u>Lovastatin</u> , <u>rosuvastatin</u> og <u>simvastatin</u> er CYP3A4-substrater, og samtidig indgift med INTELENCE kan reducere plasmakoncentrationen af HMG-CoA-reduktasehæmmeren. <u>Fluvastatin</u> og <u>rosuvastatin</u> metaboliseres af CYP2C9, og samtidig indgift af INTELENCE kan øge plasmakoncentrationen af HMG-CoA-reduktasehæmmeren.	Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse HMG-CoA-reduktasehæmmere.
H₂-RECEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg to gange dagligt	etravirin AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) etravirin C _{min} ND etravirin C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE kan indgives sammen med H ₂ -receptorantagonister uden dosisjustering.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Ikke undersøgt. Etravirin forventes at reducere plasmakoncentrationen af ciclosporin, sirolimus og tacrolimus.	Forsigtighed tilrådes ved samtidig indgift med systemiske immunsuppressiva, fordi plasmakoncentrationen af ciclosporin, sirolimus og tacrolimus kan blive påvirket ved indgift sammen med INTELENCE.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon individuel dosering 60-130 mg en gang dagligt	R(-) metadon AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) R(-) metadon C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) R(-) metadon C _{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) S(+) metadon AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) S(+) metadon C _{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) S(+) metadon C _{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) etravirin AUC ↔ ^a etravirin C _{min} ↔ ^a etravirin C _{max} ↔ ^a	Ændringer i metadondosis er ikke påkrævet på baggrund af klinisk status under eller efter perioden med samtidig indgift af INTELENCE.
FOSFODIESTERASE-5-HÆMMERE (PDE5-HÆMMERE)		
Sildenafil 50 mg enkelt dosis Vardenafil Tadalafil	sildenafil AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) sildenafil C _{min} ND sildenafil C _{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) N-desmetylsildenafil AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) N-desmetylsildenafil C _{min} ND N-desmetylsildenafil C _{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Ved samtidig brug af PDE5-hæmmere og INTELENCE kan det være nødvendigt at justere dosis af PDE5-hæmmeren for at opnå den ønskede kliniske effekt.
TROMBOCYTAGGREGATIONSHÆMMENDE MIDLER		
Clopidogrel	<i>In vitro</i> -data viser, at etravirin virker hæmmende på CYP2C19. Det er derfor muligt, at etravirin kan hæmme metaboliseringen af clopidogrel til dets aktive metabolit gennem tilsvarende CYP2C19-hæmning <i>in vivo</i> . Den kliniske relevans af denne interaktion er ikke påvist.	Som forsigtighedsregel anbefales det at undgå samtidig brug af etravirin og clopidogrel.
PROTONPUMPEHÆMMERE		
Omeprazol 40 mg en gang dagligt	etravirin AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) etravirin C _{min} ND etravirin C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE kan anvendes sammen med protonpumpehæmmere uden dosisjustering.
SELEKTIVE SEROTONINGENOPTAGSHÆMMERE (SSRI)		

Paroxetin 20 mg en gang dagligt	paroxetin AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) paroxetin C _{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) paroxetin C _{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) etravirin AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) etravirin C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) etravirin C _{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE kan anvendes sammen med paroxetin uden dosisjustering.
------------------------------------	--	--

^a Sammenligning baseret på historisk kontrol.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke udført tilstrækkelige og velkontrollerede forsøg med etravirin til gravide kvinder. Placental overførsel er set hos drægtige rotter, men det vides ikke, om placental overførsel af INTELENCE også finder sted hos gravide kvinder. Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

INTELENCE bør kun anvendes under graviditet, hvis de forventede fordele opvejer den potentielle risiko.

Amning

Det vides ikke, om etravirin udskilles i human brystmælk. På grund af både den potentielle risiko for hiv-smitte og risikoen for bivirkninger hos det ammede barn bør kvinder informeres om, at de ikke bør amme, hvis de er i behandling med INTELENCE.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

INTELENCE påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hos personer behandlet med INTELENCE (se pkt. 4.8) er bivirkninger såsom søvnighed og svimmelhed rapporteret med en hyppighed sammenlignelig med placebo. Der findes ingen evidens for, at INTELENCE skulle ændre patienternes evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, men bivirkningsprofilen bør dog tages i betragtning.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsvurderingen er baseret på samtlige data fra 1.203 patienter i de placebokontrollerede fase III-forsøg, DUET-1 og DUET-2, med antiretroviralt behandlingserfarne hiv-1-inficerede voksne patienter, hvoraf 599 har fået INTELENCE (200 mg 2 gange dagligt) (se pkt. 5.1). I disse poolede forsøg var medianeksposeringen for patienterne i INTELENCE-gruppen 52,3 uger.

De hyppigst rapporterede bivirkninger (incidens ≥ 10 % i INTELENCE-gruppen) uanset sværhedsgrad, der forekom i fase III-forsøgene, var udslæt (19,2 % i INTELENCE-gruppen *versus* 10,9 % i placebogruppen), diaré (18,0 % i INTELENCE-gruppen *versus* 23,5 % i placebogruppen), kvalme (14,9 % i INTELENCE-gruppen *versus* 12,7 % i placebogruppen) og hovedpine (10,9 % i INTELENCE-gruppen *versus* 12,7 % i placebogruppen). Behandlingsophør på grund af bivirkninger forekom hos 7,2 % af de patienter, som fik INTELENCE, og hos 5,6 % af de patienter, som fik placebo. Den mest almindelige bivirkning, som førte til ophør, var udslæt (2,2 % i INTELENCE-gruppen *versus* 0 % i placebogruppen).

Udslættet var oftest let eller moderat, generelt makuløst til makulopapuløst eller erytematøst, optrådte hyppigst i anden behandlingsuge og var sjældent efter uge 4. Udslættet var i de fleste tilfælde

selvbegrænsende og forsvandt generelt inden for 1-2 uger ved fortsat behandling (se pkt. 4.4). Incidensen af udslættet var højere blandt kvinder end blandt mænd i INTELENCE-gruppen i DUET-forsøgene. Der var ingen forskel mellem kønnene med hensyn til sværhedsgrad eller behandlingsophør på grund af udslæt. De kliniske data er begrænsede, og en øget risiko for kutane reaktioner hos patienter med tidligere NNRTI-associeret kutan reaktion kan ikke udelukkes (se pkt. 4.4).

Bivirkninger opstillet i tabelform

Bivirkninger af moderat intensitet eller værre (\geq grad 2), som blev rapporteret hos patienter i behandling med INTELENCE, opsummeres i tabel 2 (baggrundsregime angives som "BR"). Laboratorieanomaliteter, der betragtes som bivirkninger, er anført i et afsnit under tabel 2. Bivirkningerne er opført efter systemorganklasse (SOC) og frekvens. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Frekvenserne defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Baseret på antallet af patienter inkluderet i DUET-forsøgene kan sjældne og meget sjældne bivirkninger ikke påvises.

Tabel 2: Forsøg DUET-1 og DUET-2		
Systemorganklasse	Frekvens-kategori	Bivirkninger (INTELENCE + BR over for placebo + BR)
Blod og lymfesystem	almindelige	trombocytopeni (1,3 % over for 1,5 %), anæmi (4,0 % over for 3,8 %)
Immunsystemet	ikke almindelige	immunreaktiveringssyndrom (0,2 % over for 0,3 %), lægemiddeloverfølsomhed (0,8 % over for 1,2 %)
Metabolisme og ernæring	almindelige	diabetes mellitus (1,3 % over for 0,2%), hyperglykæmi (1,5 % over for 0,7 %), hyperkolesterolem (4,3 % over for 3,6 %), hypertriglyceridæmi (6,3 % over for 4,3 %), hyperlipidæmi (2,5 % over for 1,3 %)
	ikke almindelige	appetitmangel (0,8 % over for 1,5 %), dyslipidæmi (0,8 % over for 0,3 %)
Psykiatriske forstyrrelser	almindelige	angst (1,7 % over for 2,6 %), insomni (2,7 % over for 2,8%)
	ikke almindelige	konfusion (0,2 % over for 0,2 %), desorientering (0,2 % over for 0,3 %), mareridt (0,2 % over for 0,2 %), søvnforstyrrelser (0,5 % over for 0,5 %), nervøsitet (0,2 % over for 0,3 %), unormale drømme (0,2 % over for 0,2 %)
Nervesystemet	almindelige	perifer neuropati (3,8 % over for 2,0 %), hovedpine (3,0 % over for 4,5 %)
	ikke almindelige	kramper (0,5 % over for 0,7 %), synkope (0,3 % over for 0,3 %), amnesi (0,3 % over for 0,5 %), tremor (0,2 % over for 0,3 %), døsigthed (0,7 % over for 0,5 %), paræstesier (0,7 % over for 0,7 %), hypæstesi (0,5 % over for 0,2 %), hypersomni (0,2 % over for 0 %), opmærksomhedsforstyrrelse (0,2 % over for 0,2 %)
Øjne	ikke almindelige	sløret syn (0,7 % over for 0 %)
Øre og labyrint	ikke almindelige	vertigo (0,2 % over for 0,5 %)
Hjerte	almindelige	myokardieinfarkt (1,3 % over for 0,3 %)
	ikke almindelige	atrieflimmer (0,2 % over for 0,2 %), angina pectoris (0,5 % over for 0,3 %)
Vaskulære sygdomme	almindelige	hypertension (3,2% over for 2,5 %)
Luftveje, thorax og mediastinum	ikke almindelige	bronkospasme (0,2 % over for 0 %), anstrengelsesdyspnø (0,5 % over for 0,5 %)

Mave-tarm-kanalen	almindelige	gastroøsofageal reflux (1,8 % over for 1,0 %), diarré (7,0 % over for 11,3 %), opkastning (2,8 % over for 2,8 %), kvalme (5,2 % over for 4,8 %), abdominalsmerter (3,5 % over for 3,1 %), flatulens (1,5 % over for 1,0 %), gastritis (1,5 % over for 1,0 %)
	ikke almindelige	pankreatitis (0,7 % over for 0,3 %), hæmatemeser (0,2 % over for 0 %), stomatitis (0,2 % over for 0,2 %), obstipation (0,3 % over for 0,5 %), abdominal distension (0,7 % over for 1,0 %), mundtørhed (0,3 % over for 0 %), kløgning (0,2 % over for 0 %)
Lever og galdeveje	ikke almindelige	hepatitis (0,2 % over for 0,3 %), fedtlever (0,3 % over for 0 %), cytolytisk hepatitis (0,3 % over for 0 %), hepatomegali (0,5 % over for 0,2 %)
Hud og subkutane væv	meget almindelige	udslæt (10,0 % over for 3,5 %)
	almindelige	lipohypertrofi (1,0 % over for 0,3 %), nattesved (1,0 % over for 1,0 %)
	ikke almindelige	hævelser i ansigtet (0,3 % over for 0 %), hyperhidrose (0,5 % over for 0,2 %), prurigo (0,7 % over for 0,5 %), tør hud (0,3 % over for 0,2 %)
Nyrer og urinveje	almindelige	nyresvigt (2,7 % over for 2,0 %)
Det reproduktive system og mammae	ikke almindelige	gynækomasti (0,2 % over for 0 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	almindelige	træthed (3,5 % over for 4,6 %)
	ikke almindelige	sløvhed (0,2 % over for 0 %)

Yderligere bivirkninger af mindst moderat intensitet, som blev observeret i andre forsøg, var erhvervet lipodystrofi, angioødem, erythema multiforme og hæmorrhagia cerebri. Ingen af disse blev rapporteret hos flere end 0,5 % af patienterne. Stevens-Johnsons-syndrom (sjældent; < 0,1 %) og toksisk epidermal nekrolyse (meget sjældent; < 0,01 %) blev rapporteret under den kliniske udvikling af INTELENCE.

Laboratorieabnormiteter

Laboratoriemæssige abnormiteter, som krævede behandling (grad 3 eller 4), som blev betragtet som bivirkninger og som blev rapporteret hos ≥ 2 % af patienterne i henholdsvis INTELENCE-gruppen og placebogruppen, var: forhøjelse af amylase (8,9 % over for 9,4 %), kreatinin (2,0 % over for 1,7 %), lipase (3,4 % over for 2,6 %), totalcholesterol (8,1 % over for 5,3 %), lavdensitetslipoprotein (LDL) (7,2 % over for 6,6 %), triglycerider (9,2 % over for 5,8 %), glukose (3,5 % over for 2,4 %), alaninaminotransferase (ALAT) (3,7 % over for 2,0 %), aspartataminotransferase (ASAT) (3,2 % over for 2,0 %), reduktion i neutrofilocytter (5,0 % over for 7,4 %) og antal hvide blodceller (2,0 % over for 4,3 %).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lipodystrofi

Antiretroviral kombinationsterapi er blevet forbundet med omfordeling af kropsfedt (lipodystrofi) hos hiv-inficerede patienter, herunder tab af perifert subkutant fedt og subkutant ansigtsfedt, øget intraabdominalt og visceralt fedt, brysthypertrofi og akkumulation af dorsocervikalt fedt (tyrenakke) (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens på tidspunktet for initiering af antiretroviral kombinationsbehandling kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener (immunreaktiveringssyndrom) (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

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

Pædiatrisk population

INTELENCEs sikkerhed og virkning hos børn < 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Andre særlige populationer

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

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

Bivirkninger, baseret på erfaringer efter markedsføring af INTELENCE

Der er rapporteret overfølsomhedsreaktioner, inklusive DRESS, ved brug af INTELENCE. Disse overfølsomhedsreaktioner kendetegnes ved udslæt, feber og i nogle tilfælde organpåvirkning (inklusive, men ikke begrænset til, alvorligt udslæt eller udslæt i forbindelse med feber, generel utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, blistere, læsioner i mundhulen, konjunktivitis, hepatitis, eosinofili) (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik antidot mod overdosering af INTELENCE. Behandling af overdosering med INTELENCE består af generelle understøttende foranstaltninger, herunder monitorering af vitale tegn og observation af klinisk status. Hvis det er indiceret, elimineres uabsorberet aktivt stof ved opkastning eller ventrikelskylling. Indgift af aktivt kul kan også anvendes til eliminering af uabsorberet aktivt stof. Eftersom etravirin er stærkt proteinbundet, er det usandsynligt, at dialyse kan medføre signifikant eliminering af det aktive stof.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Antiviral *in vitro*-aktivitet

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

Resistens

Effekten af etravirin i relation til NNRTI-resistens ved baseline er hovedsageligt blevet analyseret ved etravirin i kombination med darunavir/ritonavir (DUET-1 og -2). Boostede proteasehæmmere, såsom

darunavir/ritonavir, udviser en højere resistensbarriere sammenlignet med andre klasser af antiretrovirale lægemidler. Grænseværdierne for nedsat virkning af etravirin (>2 etravirin-associerede mutationer ved baseline, se afsnittet om kliniske resultater) er gældende, når etravirin gives i kombination med en boostet proteasehæmmer. Dette grænseværdi er muligvis lavere ved antiretroviral kombinationsterapi, som ikke inkluderer en boostet proteasehæmmer.

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

Krydsresistens

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

Klinisk erfaring

Behandlingerfærne patienter

Pivotal forsøg

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

Forsøgskarakteristika

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

Oversigt over effektresultater

Tabel 3: Poolede 48 ugers-data fra DUET-1 og DUET-2			
	INTELENCE + BR N = 599	Placebo + BR N = 604	Behandlingsforskel (95 % CI)
<i>Baselinekarakteristika</i>			
Median hiv-1 RNA i plasma	4,8 log ₁₀ kopier/ml	4,8 log ₁₀ kopier/ml	
Mediant CD4-celletal	99 x 10 ⁶ celler/l	109 x 10 ⁶ celler/l	
<i>Resultater</i>			
Bekræftet udetekterbar virusmængde (< 50 hiv-1 RNA kopier/ml) ^a n (%)			
I alt	363 (60,6 %)	240 (39,7 %)	20,9 % (15,3 %; 26,4 %) ^d
<i>De novo</i> ENF	109 (71,2 %)	93 (58,5 %)	12,8 % (2,3 %; 23,2 %) ^f
Ikke <i>de novo</i> ENF	254 (57,0 %)	147 (33,0 %)	23,9 % (17,6 %; 30,3 %) ^f

< 400 hiv-1 RNA kopier/ml ^a n (%)	428 (71,5 %)	286 (47,4 %)	24,1 % (18,7 %; 29,5 %) ^d
hiv-1 RNA log ₁₀ gennemsnitlig ændring fra baseline (log ₁₀ kopier/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c
CD4-celletal gennemsnitlig ændring fra baseline (x 10 ⁶ /l) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Enhver AIDS-definerende sygdom og/eller død n (%)	35 (5,8 %)	59 (9,8 %)	-3,9 % (-6,9 %; -0,9 %) ^e

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

^b Imputering af manglende gennemførelse svarer til svigt.

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

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

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

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

Eftersom der var en signifikant interaktionseffekt mellem behandlingen og ENF, blev den primære analyse udført for to ENF-strata (patienter, som igen brugte eller ikke brugte ENF, over for patienter, som brugte ENF *de novo*). Resultaterne fra uge 48 af den poolede analyse af DUET-1 og DUET-2 viser, at INTELENCE-gruppen var placebogruppen overlegen, uanset om ENF blev brugt *de novo* (p=0,0199) eller ej (p<0,0001). Resultaterne af denne analyse (data i uge 48) efter ENF-stratum vises i tabel 3.

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

En undergruppeanalyse af det virologiske respons (defineret som en virusmængde på < 50 hiv-1 RNA kopier/ml) i uge 48 efter virusmængde ved baseline og CD4-celletal ved baseline (poolede DUET-data) vises i tabel 4.

Undergrupper	Andel af patienter med hiv-1 RNA < 50 kopier/ml i uge 48	
	INTELENCE + BR N = 599	Placebo + BR N = 604
hiv-1 RNA ved baseline		
< 30.000 kopier/ml	75,8 %	55,7 %
≥ 30.000 og < 100.000 kopier/ml	61,2 %	38,5 %
≥ 100.000 kopier/ml	49,1 %	28,1 %
CD4-celletal (x 10 ⁶ /l) ved baseline		
< 50	45,1 %	21,5 %
≥ 50 og < 200	65,4 %	47,6 %
≥ 200 og < 350	73,9 %	52,0 %
≥ 350	72,4 %	50,8 %

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

Analyse af genotype eller fænotype og virologisk resultat ved baseline

I DUET-1 og DUET-2 var forekomsten ved baseline af tre eller flere af følgende mutationer: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A og G190S (INTELENCE-resistensassocierede mutationer) forbundet med nedsat virologisk respons på INTELENCE (se tabel 5). Disse individuelle mutationer opstod ved tilstedeværelse af andre NNRTI-resistensassocierede mutationer. V179F forekom aldrig uden Y181C.

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

Tabel 5: Andel af patienter med < 50 hiv-1 RNA kopier/ml i uge 48 efter baselineantal af INTELENCE-resistensassocierede mutationer i populationen, som ikke omfattede patienter uden virologisk svigt i puljede data fra DUET-1 og DUET-2		
Antal INTELENCE-resistensassocierede mutationer* ved baseline	Etraviringerupper N = 549	
	Brugte igen/brugte ikke ENF	<i>De novo</i> ENF
Alle	63,3 % (254/401)	78,4 % (109/139)
0	74,1 % (117/158)	91,3 % (42/46)
1	61,3 % (73/119)	80,4 % (41/51)
2	64,1 % (41/64)	66,7 % (18/27)
≥ 3	38,3 % (23/60)	53,3 % (8/15)
	Placebogrupeer N = 569	
Alle områder	37,1 % (147/396)	64,1 % (93/145)

* INTELENCE-resistensassocierede mutationer = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S

Bemærk: Alle patienter i DUET-forsøgene modtog et baggrundsregime bestående af darunavir/rtv, investigatorvalgte NRTI-midler og valgfri enfuvirtid.

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

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

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

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

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

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

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

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der stadig afventes yderligere evidens for lægemidlet.

Det europæiske Lægemiddelagentur vurderer hvert år ny information vedrørende produktet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive opdateret.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Absorption

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

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

Fødevarers virkning på absorptionen

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

Distribution

Etravirin er ca. 99,9 % bundet til plasmaproteiner, primært til albumin (99,6 %) og α 1-syre-glykoprotein (97,66-99,02 %) *in vitro*. Fordelingen af etravirin i andre kompartmenter end plasma (f.eks. cerebrospinalvæske, genitalsekreter) er ikke evalueret hos mennesker.

Biotransformation

In vitro-forsøg med humane levermikrosomer indikerer, at etravirin primært gennemgår oxidativ metabolisme via det hepatiske cytokrom CYP450-system (CYP3A) og i mindre grad via CYP2C-familien, efterfulgt af glukuronidering.

Elimination

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

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Etravirins farmakokinetiske egenskaber hos børn er ved at blive undersøgt. For øjeblikket er dokumentationen utilstrækkelig til at anbefale en dosis (se pkt. 4.2).

Ældre

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

Køn

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

Race

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

Nedsat leverfunktion

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

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

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

Nedsat nyrefunktion

Etravirins farmakokinetiske egenskaber er ikke undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens. Resultater fra et massebalanceforsøg med radioaktivt mærket ¹⁴C-etravirin viste, at < 1,2 % af den indgivne etravirindosis udskilles med urinen. Der blev ikke påvist uforandret lægemiddel i urinen, så indvirkningen af nedsat nyrefunktion på elimineringen af etravirin forventes at være minimal. Eftersom etravirin er stærkt bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at stoffet vil kunne fjernes i væsentlig grad ved hæmodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

Etravirin havde ingen karcinogen virkning hos rotter og hanmus. Der blev observeret en stigning i tilfælde af hepatocellulære adenomer og carcinomer i hunmus. De hepatocellulære observationer i hunmus anses generelt for værende specifikke for gnavere forbundet med leverenzyminduktion og er af begrænset betydning for mennesker. Den systemiske eksponering (baseret på AUC) med etravirin ved de højeste afprøvede doser var 0,6 gange (for mus) og mellem 0,2 og 0,7 gange (for rotter) i forhold til den, der blev observeret hos mennesker ved den anbefalede terapeutiske dosis (200 mg 2 gange dagligt).

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Hypromellose
Mikrokrystallinsk cellulose
Kolloid vandfri silica
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Lactosemonohydrat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i det originale glas. Hold glasset tæt tillukket for at beskytte mod fugt. Fjern ikke tørremidlet.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Glasset er et plastikglas af højdensitetspolyethylen (HDPE), som indeholder 120 tabletter og tre poser med tørremiddel og er forsynet med et børnesikret låg af polypropylen (PP). Hver æske indeholder ét glas.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/468/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. august 2008
Dato for seneste fornyelse af tilladelsen: 28. august 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

11/2011

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.