

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

INTELENCE 25 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 25 mg etravirin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 40 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvit til off-white oval tablett, med delestrek og "TCM" nedfelt på én side av tablett.

Tabletten kan deles i like doser.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

INTELENCE, i kombinasjon med en boostret proteasehemmer og andre antiretrovirale legemidler, er indisert for behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus type 1 (HIV-1) hos voksne pasienter som tidligere er behandlet med antiretrovirale midler og pediatriske pasienter fra 6 års alder som tidligere er behandlet med antiretrovirale midler (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).

Indikasjonen hos voksne er basert på uke 48 analyser fra to fase III studier av INTELENCE gitt i kombinasjon med et optimalt bakgrunnsregime der darunavir/ritonavir var inkludert hos pasienter som tidligere har fått flere HIV-behandlinger.

Indikasjonen hos pediatriske pasienter er basert på uke 48 analyser fra en enarmet fase II studie med pediatriske pasienter som tidligere var behandlet med antiretrovirale midler (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør igangsettes av en lege som har erfaring med behandling av HIV-infeksjon.

INTELENCE må alltid gis i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler.

#### Dosering

##### *Voksne*

Anbefalt INTELENCE dose for voksne er 200 mg (to 100 mg tabletter) tatt oralt to ganger daglig (b.i.d.) rett etter et måltid (se pkt. 5.2).

##### *Pediatrisk populasjon (6 år til under 18 år)*

Anbefalt INTELENCE dose for pediatriske pasienter (6 år til under 18 år som veier minst 16 kg) er basert på kroppsvekt (se tabell nedenfor). INTELENCE tablett(er) skal tas oralt rett etter et måltid (se pkt. 5.2).

<b>Anbefalt INTELENCE dose for pediatriske pasienter i alderen 6 år til under 18 år</b>		
<b>Vekt</b>	<b>Dose</b>	<b>Tabletter</b>
≥ 16 til < 20 kg	100 mg b.i.d.	fire 25 mg tabletter to ganger daglig eller én 100 mg tablett to ganger daglig

≥ 20 til < 25 kg	125 mg b.i.d.	fem 25 mg tabletter to ganger daglig eller én 100 mg tablett og én 25 mg tablett to ganger daglig
≥ 25 til < 30 kg	150 mg b.i.d.	seks 25 mg tabletter to ganger daglig eller én 100 mg tablett og to 25 mg tabletter to ganger daglig
≥ 30 kg	200 mg b.i.d.	åtte 25 mg tabletter to ganger daglig eller to 100 mg tabletter to ganger daglig eller én 200 mg tablett to ganger daglig

#### Manglende dose

I tilfelle en manglende dose INTELENCE oppdages innen 6 timer etter vanlig doseringstidspunkt, bør pasientene ta den forskrevne dosen rett etter et måltid så fort som mulig og så ta den neste dosen i følge det vanlige doseringsregimet. Hvis dette oppdages senere enn 6 timer etter at dosen vanligvis skal tas bør den manglende dosen ikke tas, og pasienten bør fortsette med det vanlige doseringsregimet.

#### *Eldre pasienter*

Begrenset informasjon er tilgjengelig om bruk av INTELENCE hos pasienter > 65 år (se pkt. 5.2), og det bør derfor utvises forsiktighet i denne populasjonen.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering foreslås hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse A eller B); INTELENCE bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Etravirins farmakokinetikk har ikke vært undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C). INTELENCE er derfor ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrik populasjon (under 6 år)*

Sikkerhet og effekt av INTELENCE hos barn som er < 6 år eller veier mindre enn 16 kg har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### *Graviditet og postpartum*

Basert på begrensede tilgjengelige data kreves ingen dosejustering under graviditet og postpartum (se pkt. 5.2).

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Pasientene bør instrueres om å svelge tablett(e) hel(e) med væske, f.eks. vann. Pasienter som ikke klarer å svelge tablett(e) hel(e) kan løse tablett(e) opp i et glass vann.

For instruksjoner vedrørende oppløsning av dette legemidlet for administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

INTELENCE bør optimalt sett kombineres med andre antiretrovirale midler som er aktive mot pasientens virus (se pkt. 5.1).

Nedsatt virologisk respons overfor etravirin ble observert hos pasienter som hadde virusstammer med 3 eller flere av følgende mutasjoner: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V og G190A/S (se pkt. 5.1).

Nye data vil kunne endre konklusjoner angående relevans av spesielle mutasjoner eller mutasjonsmønstre, og det anbefales at man alltid sjekker med oppdaterte tolkningssystemer for å analysere testresultater om resistens.

For bruk av etravirin sammen med raltegravir eller maraviroc foreligger det ikke andre data enn de som er relatert til legemiddelinteraksjoner (se pkt. 4.5).

#### Alvorlige hud- og hypersensitivitetsreaksjoner

Alvorlige hudbivirkninger er rapportert med INTELENCE; Stevens-Johnson Syndrom og erythema multiforme har vært rapportert i sjeldne tilfeller (< 0,1 %). Behandling med INTELENCE bør avsluttes hvis det utvikles en alvorlig hudreaksjon.

Det foreligger en begrenset mengde kliniske data, og en økt risiko for hudreaksjoner hos pasienter som tidligere har hatt NNRTI relaterte hudreaksjoner kan ikke utelukkes. Forsiktighet bør utvises hos slike pasienter, særlig hos de som har hatt alvorlige legemiddelrelaterte hudreaksjoner.

Tilfeller av alvorlig og noen ganger dødelig hypersensitivitetsyndrom, inkludert DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms/legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer) og TEN (Toksisk Epidermal Nekrolyse), har blitt rapportert ved bruk av INTELENCE (se pkt. 4.8). DRESS-syndromet er karakterisert ved utslett, feber, eosinofili og systemiske reaksjoner (inkludert, men ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett ledsaget av feber, generelt nedsatt allmenntilstand, utmattelse, muskel- eller leddsmerter, blemmer, munnsår, konjunktivitt, hepatitt og eosinofili). Dette oppstår vanligvis etter 3-6 uker og utfallet er bra i de fleste tilfeller etter avsluttet behandling og oppstart av kortikosteroidbehandling.

Pasienter skal instrueres om å søke medisinske råd hvis alvorlig utslett eller hypersensitivitetsreaksjoner oppstår. Pasienter under behandling som diagnostiseres med en hypersensitivitetsreaksjon skal avbytte behandlingen med INTELENCE umiddelbart.

Forsinket avbrudd av behandlingen med INTELENCE etter utbrudd av alvorlig utslett, kan resultere i en livstruende reaksjon.

Pasienter som har stoppet behandlingen på grunn av hypersensitivitetsreaksjoner skal ikke gjenoppta behandling med INTELENCE.

#### Utslett

Utslett er rapportert med INTELENCE. Oftest var utslettene milde til moderate, forekom i andre behandlingsuke, og sjelden etter uke 4. Utslett var oftest selvbegrensende og generelt borte innen 1 til 2 uker ved kontinuerlig behandling. Ved forskrivning av INTELENCE til kvinner, bør forskriveren være klar over at insidensen av utslett var høyere hos kvinner (se pkt. 4.8).

#### Eldre

Det er begrenset erfaring hos eldre pasienter: i fase III studiene fikk 6 pasienter i alderen 65 år eller eldre og 53 pasienter mellom 56 og 64 år INTELENCE. Type og frekvens av bivirkninger hos pasienter > 55 år lignet på de hos yngre pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Graviditet

Grunnet økt eksponering for etravirin under graviditet, bør det utvises forsiktighet hos gravide pasienter som har samtidig behov for andre legemidler eller med komorbiditet som kan øke eksponering for etravirin ytterligere.

### Pasienter med annen samtidig sykdom

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Etravirin metaboliseres og elimineres først og fremst via leveren, og er sterkt bundet til plasmaproteiner. Effekter på grunn av ubundet eksponering kan forventes (er ikke undersøkt), og forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. INTELENCE er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C) og det anbefales ikke brukt hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### *Samtidig infeksjon med HBV (hepatitt B virus) eller HCV (hepatitt C virus)*

Begrenset informasjon er tilgjengelig om pasienter som er infisert med hepatitt B eller C virus i tillegg til HIV, så forsiktighet bør utvises hos disse. Det kan ikke utelukkes at de kan ha høyere nivåer av leverenzymmer.

#### *Vekt og metabolske parametre*

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

### Immunt reaktiveringssyndrom

Hos HIV-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt på det tidspunkt de skal begynne med CART, kan inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og føre til alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner er stort sett observert de første ukene eller månedene etter igangsetting av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jiroveci*. Ethvert symptom på betennelse bør undersøkes og behandling igangsettes om nødvendig.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.8).

### Osteonekrose

Selv om etiologien anses å være multifaktoriell (inkludert bruk av kortikosteroider, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er tilfeller av osteonekrose rapportert særlig hos pasienter med langtkommet HIV-sykdom og/eller langvarig eksponering for CART. Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp hvis de opplever vonde eller stive ledd eller har vanskeligheter med å bevege seg.

### Legemiddelinteraksjoner

Det er ikke anbefalt å kombinere etravirin med tipranavir/ritonavir, på grunn av markert farmakokinetisk interaksjon (76 % reduksjon av etravirin AUC) som kan føre til markant redusert virologisk respons til etravirin.

For ytterligere informasjon om interaksjoner med andre legemidler se pkt. 4.5.

### Laktoseintoleranse og laktasemangel

Hver tablett inneholder 40 mg laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer forbundet med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp-laktasemangel) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Legemidler som påvirker etravirineksponering

Etravirin metaboliseres av CYP3A4, CYP2C9 og CYP2C19 etterfulgt av glukuronidering av metabolittene ved uridindifosfatglukuronosyltransferase (UDPGT). Legemidler som inducerer

CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2C19 kan øke clearance av etravirin, og resultere i lavere plasmakonsentrasjoner av etravirin.

INTELENCE gitt sammen med andre legemidler som er inhibitorer av CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2C19 kan redusere clearance av etravirin og kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av etravirin.

#### Legemidler som påvirkes av bruken av etravirin

Etravirin er en svak CYP3A4-induser. Bruk av INTELENCE sammen med legemidler som primært metaboliseres av CYP3A4 kan resultere i reduserte plasmakonsentrasjoner av slike legemidler, noe som kan forårsake reduserte eller forkortede terapeutiske effekter.

Etravirin er en svak inhibitor av CYP2C9 og CYP2C19. Etravirin er også en svak inhibitor av p-glykoprotein. Samtidig bruk av legemidler som primært metaboliseres av CYP2C9 eller CYP2C19, eller transporteres av p-glykoprotein, kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av slike legemidler, som igjen kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt eller endre deres bivirkingsprofil.

Tabell 1 viser en liste med kjente og teoretiske interaksjoner med utvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler.

#### Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom etravirin og andre legemidler tatt samtidig er presentert i tabell 1 (økning er angitt med “↑”, reduksjon med “↓”, ingen endring som “↔”, ikke gjort som “ND” (Not done), konfidensintervall som “KI”).

<b>Tabell 1: INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER</b>		
<b>Legemiddel etter terapiområde</b>	<b>Effekter på legemiddelnivå Minste kvadraters metode Gjennomsnittsratio (90 % KI; 1,00 = Ingen effekt)</b>	<b>Anbefalinger angående samtidig bruk</b>
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale legemidler</b>		
<i>NRTI</i>		
Didanosin 400 mg en gang daglig	<u>didanosin</u> AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C <sub>min</sub> ↔ 1,05 (0,93-1,18) C <sub>max</sub> ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Ingen signifikant effekt er observert på farmakokinetikk (FK) parametre for didanosin og etravirin. INTELENCE og didanosin kan brukes uten dosejusteringer.
Tenofovirdisoproksilfu marat 300 mg en gang daglig	<u>tenofovir</u> AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C <sub>min</sub> ↑ 1,19 (1,13-1,26) C <sub>max</sub> ↑ 1,15 (1,04-1,27) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C <sub>min</sub> ↓ 0,82 (0,73-0,91) C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Ingen signifikant effekt er observert på FK parametre for tenofovir og etravirin. INTELENCE og tenofovir kan brukes uten dosejustering.
Andre NRTI	Ikke undersøkt, men ingen interaksjon er forventet basert på den primære renale eliminasjonsruten for andre NRTI (f.eks. abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin).	Etravirin kan brukes sammen med disse NRTI uten dosejustering.

<i>NNRTI</i>		
Efavirenz Nevirapin Ralpivirin	Det å kombinere to NNRTI har ikke vist seg å være gunstig. Samtidig bruk av INTELENCE og efavirenz eller nevirapin kan føre til betydelig nedgang i plasmakonsentrasjonen av etravirin og tap av terapeutisk effekt av INTELENCE. Samtidig bruk av INTELENCE og rilpivirin kan føre til reduksjon i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin og tap av terapeutisk effekt av rilpivirin.	Det er ikke anbefalt å gi INTELENCE sammen med andre NNRTI.
<i>HIV PI – Ikke-boostret (dvs. uten samtidig bruk av lavdose ritonavir)</i>		
Indinavir	Samtidig bruk av INTELENCE og indinavir kan føre til betydelig reduksjon av plasmakonsentrasjonen av indinavir og tap av terapeutisk effekt av indinavir.	Det er ikke anbefalt å gi INTELENCE sammen med indinavir.
Nelfinavir	Ikke undersøkt. INTELENCE forventes å øke plasmakonsentrasjonen av nelfinavir.	Det er ikke anbefalt å gi INTELENCE sammen med nelfinavir.
<i>HIV PI – Boostret (med lavdose ritonavir)</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gang daglig	<u>atazanavir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C <sub>min</sub> ↓ 0,62 (0,55-0,71) C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C <sub>min</sub> ↑ 1,26 (1,12-1,42) C <sub>max</sub> ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE og atazanavir/ritonavir kan brukes uten dosejustering.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig	<u>darunavir</u> AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C <sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,90-1,17) C <sub>max</sub> ↔ 1,11 (1,01-1,22) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C <sub>min</sub> ↓ 0,51 (0,44-0,61) C <sub>max</sub> ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE og darunavir/ritonavir kan brukes uten dosejustering (se også pkt. 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg to ganger daglig	<u>amprenavir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C <sub>min</sub> ↑ 1,77 (1,39-2,25) C <sub>max</sub> ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Det kan være nødvendig med dosereduksjon av amprenavir/ritonavir og fosamprenavir/ritonavir ved samtidig bruk av INTELENCE. Bruk av oral løsning kan vurderes ved dosereduksjon.
Lopinavir/ritonavir (tablett) 400/100 mg to ganger daglig	<u>lopinavir</u> AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C <sub>min</sub> ↓ 0,80 (0,73-0,88) C <sub>max</sub> ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C <sub>min</sub> ↓ 0,55 (0,49-0,62) C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE og lopinavir/ritonavir kan brukes uten dosejusteringer.
Saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg to ganger daglig	<u>saquinavir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C <sub>min</sub> ↓ 0,80 (0,46-1,38) C <sub>max</sub> ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C <sub>min</sub> ↓ 0,71 (0,58-0,87) C <sub>max</sub> ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE og saquinavir/ritonavir kan brukes uten dosejusteringer.

<p>Tipranavir/ritonavir 500/200 mg to ganger daglig</p>	<p><u>tipranavir</u> AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C<sub>min</sub> ↑ 1,24 (0,96-1,59) C<sub>max</sub> ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C<sub>min</sub> ↓ 0,18 (0,13-0,25) C<sub>max</sub> ↓ 0,29 (0,22-0,40)</p>	<p>Det er ikke anbefalt å gi tipranavir/ritonavir sammen med INTELENCE (se pkt. 4.4).</p>
<p><i>CCR5 antagonist</i></p>		
<p>Maraviroc 300 mg to ganger daglig</p> <p>Maraviroc/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg to ganger daglig</p>	<p><u>maraviroc</u> AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C<sub>min</sub> ↓ 0,61 (0,53-0,71) C<sub>max</sub> ↓ 0,40 (0,28-0,57) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C<sub>min</sub> ↔ 1,08 (0,98-1,19) C<sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>maraviroc</u> AUC ↑ 3,10* (2,57-3,74) C<sub>min</sub> ↑ 5,27* (4,51-6,15) C<sub>max</sub> ↑ 1,77* (1,20-2,60) * sammenlignet med maraviroc 150 mg b.i.d.</p>	<p>Den anbefalte dosen for maraviroc kombinert med INTELENCE i nærvær av potente CYP3A hemmere (f.eks. boostret PI) er 150 mg b.i.d. unntatt for fosamprenavir/ritonavir (maraviroc dose 300 mg b.i.d.). Ingen dosejustering er nødvendig for INTELENCE. Se også pkt. 4.4.</p>
<p><i>Fusjonshemmere</i></p>		
<p>Enfuvirtid 90 mg to ganger daglig</p>	<p><u>etravirin</u>* AUC ↔<sup>a</sup> C<sub>0h</sub> ↔<sup>a</sup> Enfuvirtidkonsentrasjoner er ikke undersøkt og ingen effekt forventes. * basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser</p>	<p>Ingen interaksjon forventes for verken INTELENCE eller enfuvirtid når de tas samtidig.</p>
<p><i>Integrashemmere</i></p>		
<p>Dolutegravir 50 mg en gang daglig</p> <p>Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg en gang daglig + 600/100 mg to ganger daglig</p> <p>Dolutegravir + Lopinavir/ritonavir 50 mg en gang daglig + 400/100 mg to ganger daglig</p>	<p><u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C<sub>min</sub> ↓ 0,12 (0,09-0,16) C<sub>max</sub> ↓ 0,48 (0,43-0,54) <u>etravirine</u> AUC ↔<sup>a</sup> C<sub>min</sub> ↔<sup>a</sup> C<sub>max</sub> ↔<sup>a</sup> <u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C<sub>min</sub> ↓ 0,63 (0,52-0,77) C<sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>etravirine</u> AUC ↔<sup>a</sup> C<sub>min</sub> ↔<sup>a</sup> C<sub>max</sub> ↔<sup>a</sup> <u>dolutegravir</u> AUC ↔ 1,11(1,02-1,20) C<sub>min</sub> ↑ 1,28 (1,13-1,45) C<sub>max</sub> ↔ 1,07 (1,02-1,13) <u>etravirin</u> AUC ↔<sup>a</sup> C<sub>min</sub> ↔<sup>a</sup> C<sub>max</sub> ↔<sup>a</sup></p>	<p>Etravirin reduserte dolutegravirs plasmakonsentrasjon signifikant. Etravirins effekt på dolutegravirs plasmakonsentrasjon ble redusert ved samtidig bruk av darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir, og forventes å bli redusert av atazanavir/ritonavir.</p> <p>INTELENCE bør kun brukes sammen med dolutegravir dersom det gis samtidig med atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir. Denne kombinasjonen kan brukes uten dosejustering.</p>



Raltegravir 400 mg to ganger daglig	<u>raltegravir</u> AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C <sub>min</sub> ↓ 0,66 (0,34-1,26) C <sub>max</sub> ↓ 0,89 (0,68-1,15) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C <sub>min</sub> ↔ 1,17 (1,10-1,26) C <sub>max</sub> ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE og raltegravir kan brukes sammen uten dosejusteringer.
<b>ANTIARYTMIKA</b>		
Digoksin 0,5 mg enkeltdose	<u>digoksin</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE og digoksin kan brukes sammen uten dosejusteringer. Det er anbefalt å følge digoksinnivåer nøye når digoksin kombineres med INTELENCE.
Amiodaron Bepriidil Disopyramid Flekainid Lidokain (systemisk) Meksiletin Propafenon Kinidin	Ikke undersøkt. INTELENCE forventes å redusere plasmakonsentrasjoner av disse antiarytmika.	Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av INTELENCE og antiarytmika og hvis terapeutiske konsentrasjoner er tilgjengelige bør de monitoreres.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Azitromycin	Ikke undersøkt. Basert på galleeliminering av azitromycin, forventes ingen legemiddelinteraksjoner mellom azitromycin og INTELENCE.	INTELENCE og azitromycin kan brukes uten dosejusteringer.
Klaritromycin 500 mg to ganger daglig	<u>klaritromycin</u> AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) C <sub>min</sub> ↓ 0,47 (0,38-0,57) C <sub>max</sub> ↓ 0,66 (0,57-0,77) <u>14-OH-klaritromycin</u> AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C <sub>min</sub> ↔ 1,05 (0,90-1,22) C <sub>max</sub> ↑ 1,33 (1,13-1,56) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C <sub>min</sub> ↑ 1,46 (1,36-1,58) C <sub>max</sub> ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Etravirin reduserte eksponeringen av klaritromycin; men konsentrasjoner av den aktive metabolitten, 14-OH-klaritromycin var økt. Fordi 14-OH-klaritromycin har redusert aktivitet mot <i>Mycobacterium avium</i> kompleks (MAC), kan samlet aktivitet mot dette patogenet muligens være endret; derfor bør alternativer til klaritromycin vurderes for behandling av MAC.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
Warfarin	Ikke undersøkt. INTELENCE forventes å øke plasmakonsentrasjoner av warfarin.	Det er anbefalt at den internasjonale normaliserte ratio (INR) monitoreres når warfarin kombineres med INTELENCE.
<b>ANTIPILEPTIKA</b>		
Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Ikke undersøkt. Karbamazepin, fenobarbital og fenytoin forventes å redusere plasmakonsentrasjoner av etravirin.	Kombinasjonen anbefales ikke.

<b>ANTIFUNGALE MIDLER</b>		
Flukonazol 200 mg en gang om morgenen	<u>flukonazol</u> AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C <sub>min</sub> ↔ 0,91 (0,84-0,98) C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-1,00) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C <sub>min</sub> ↑ 2,09 (1,90-2,31) C <sub>max</sub> ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE og flukonazol kan brukes uten dosejustering.
Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol	Ikke undersøkt. <u>Posakonazol</u> , en potent CYP3A4-hemmer, kan øke plasmakonsentrasjonene av etravirin. <u>Itrakonazol</u> og <u>ketokonazol</u> er potente hemmere så vel som substrater for CYP3A4. Samtidig systemisk bruk av itraconazol eller ketokonazol og INTELENCE kan øke plasmakonsentrasjonene av etravirin. Samtidig kan plasmakonsentrasjonene av itraconazol eller ketokonazol reduseres av INTELENCE.	INTELENCE og disse antifungale midlene kan brukes sammen uten dosejusteringer.
Vorikonazol 200 mg to ganger daglig	<u>vorikonazol</u> AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C <sub>min</sub> ↑ 1,23 (0,87-1,75) C <sub>max</sub> ↓ 0,95 (0,75-1,21) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C <sub>min</sub> ↑ 1,52 (1,41-1,64) C <sub>max</sub> ↑ 1,26 (1,16-1,38)	INTELENCE og vorikonazol kan brukes uten dosejustering.
<b>ANTIMALARIAMIDLER</b>		
Artemeter/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 doser etter 0, 8, 24, 36, 48 og 60 timer	<u>artemeter</u> AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C <sub>min</sub> ↓ 0,82 (0,67-1,01) C <sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,55-0,94) <u>dihydroartemisinin</u> AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C <sub>min</sub> ↓ 0,83 (0,71-0,97) C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,71-0,99) <u>lumefantrin</u> AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C <sub>min</sub> ↔ 0,97 (0,83-1,15) C <sub>max</sub> ↔ 1,07 (0,94-1,23) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C <sub>min</sub> ↔ 1,08 (1,04-1,14) C <sub>max</sub> ↔ 1,11 (1,06-1,17)	Antimalariaresponsen bør følges nøye ved samtidig administrering av INTELENCE og artemeter/lumefantrin, siden en vesentlig reduksjon i eksponering overfor artemeter og/eller dets aktive metabolitt, dihydroartemisinin, kan føre til en redusert antimalariaeffekt. Ingen dosejustering behøves for INTELENCE.
<b>ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER</b>		
Rifampicin Rifapentin	Ikke undersøkt. Rifampicin og rifapentin er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av etravirin. INTELENCE bør brukes i kombinasjon med en boostret proteasehemmer (PI). Rifampicin er kontraindisert i kombinasjon med boostrede PI.	Kombinasjonen anbefales ikke.

Rifabutin 300 mg en gang daglig	<p>I kombinasjon med en boostret PI: Ingen interaksjonsstudie har vært gjennomført. Basert på historiske data kan det forventes en avtagende eksponering av etravirin, mens derimot en økning i rifabutineksponeringen og spesielt av 25-O-desacetyl-rifabutin kan forventes.</p> <p>Ikke i kombinasjon med en boostret PI (utenfor den anbefalte indikasjonen til etravirin):</p> <p><u>rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C<sub>min</sub> ↓ 0,76 (0,66-0,87) C<sub>max</sub> ↓ 0,90 (0,78-1,03)</p> <p><u>25-O-desacetyl-rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C<sub>min</sub> ↓ 0,78 (0,70-0,87) C<sub>max</sub> ↓ 0,85 (0,72-1,00)</p> <p><u>etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,56-0,74) C<sub>max</sub> ↓ 0,63 (0,53-0,74)</p>	<p>Kombinasjonen av INTELENCE med en boostret PI og rifabutin bør brukes med forsiktighet p.g.a. risikoen for redusert eksponering overfor etravirin og risikoen for en økning av rifabutin og 25-O-desacetyl-rifabutin eksponeringen.</p> <p>Tett monitorering av virologisk respons og rifabutinrelaterte bivirkninger er anbefalt. Vennligst se produktinformasjonen for den samtidig boostrede PI for hvilken dosejustering av rifabutin som skal brukes.</p>
<b>BENZODIAZEPINER</b>		
Diazepam	Ikke undersøkt. Etravirin forventes å øke plasma- konsentrasjonen av diazepam.	Alternativer til diazepam bør vurderes.
<b>KORTIKOSTEROIDER</b>		
Deksametason (systemisk)	Ikke undersøkt. Deksametason forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av etravirin	Systemisk deksametason bør brukes med forsiktighet eller alternativer bør vurderes, særlig ved langvarig bruk.
<b>ØSTROGENBASERTE PREVENSJONSMIDLER</b>		
<p>Etinylestradiol 0,035 mg en gang daglig Noretindron 1 mg en gang daglig</p>	<p><u>etinylestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C<sub>min</sub> ↔ 1,09 (1,01-1,18) C<sub>max</sub> ↑ 1,33 (1,21-1,46)</p> <p><u>noretindron</u> AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C<sub>min</sub> ↓ 0,78 (0,68-0,90) C<sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,98-1,12)</p> <p><u>etravirin</u> AUC ↔<sup>a</sup> C<sub>min</sub> ↔<sup>a</sup> C<sub>max</sub> ↔<sup>a</sup></p>	<p>Kombinasjonen av østrogen- og/eller progesteronbaserte prevensjonsmidler og INTELENCE kan brukes uten dosejustering.</p>
<b>HEPATITT C-VIRUS (HCV) DIREKTEVIRKENDE ANTIVIRALE MIDLER</b>		
Ribavirin	Ikke undersøkt, men den renale eliminasjonen av ribavirin gir ikke grunn til å forvente interaksjon.	Kombinasjonen av INTELENCE og ribavirin kan brukes uten dosejustering.

Boceprevir Boceprevir 800 mg 3 ganger daglig + etravirin 200 mg hver 12. time	<u>boceprevir</u> AUC ↑ 1,10 (0,94-1,28) C <sub>max</sub> ↑ 1,10 (0,94-1,29) C <sub>min</sub> ↓ 0,88 (0,66-1,17) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,77 (0,66-0,91) C <sub>max</sub> ↓ 0,76 (0,68-0,85) C <sub>min</sub> ↓ 0,71 (0,54-0,95)	Klinisk signifikans av reduksjoner i etravirins farmakokinetiske parametre og boceprevirs C <sub>min</sub> i forbindelse med kombinasjonsbehandling med HIV-antiretrovirale legemidler som også påvirker farmakokinetikken til etravirin og/eller boceprevir, har ikke blitt undersøkt direkte. Økt klinisk og laboratoriebasert monitorering av HIV- og HCV-suppresjon anbefales.
Telaprevir 750 mg hver 8. time	<u>telaprevir</u> AUC ↓ 0,84 (0,71-0,98) C <sub>max</sub> ↓ 0,90 (0,79-1,02) C <sub>min</sub> ↓ 0,75 (0,61-0,92) <u>etravirin</u> AUC ↔ 0,94 (0,85-1,04) C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,84-1,03) C <sub>min</sub> ↔ 0,97 (0,86-1,10)	Kombinasjonen av INTELENCE og telaprevir kan brukes uten dosejustering.
<b>NATURLEGEMIDLER</b>		
Johannesurt ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ikke undersøkt. Johannesurt forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av etravirin.	Kombinasjonen anbefales ikke.
<b>HMG COA-REDUKTASEHEMMERE</b>		
Atorvastatin 40 mg en gang daglig	<u>atorvastatin</u> AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-OH-atorvastatin</u> AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C <sub>min</sub> ↔ 1,10 (1,02-1,19) C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,93-1,02)	INTELENCE kan gis sammen med atorvastatin uten dosejusteringer, men dosen av atorvastatin må kanskje endres basert på klinisk respons.
Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Ikke undersøkt. Ingen interaksjon mellom <u>pravastatin</u> og INTELENCE forventes. <u>Lovastatin</u> , <u>rosuvastatin</u> og <u>simvastatin</u> er CYP3A4-substrater som gitt samtidig med INTELENCE kan resultere i lavere plasmakonsentrasjoner av HMG CoA-reduktasehemmer. <u>Fluvastatin</u> og <u>rosuvastatin</u> metaboliseres av CYP2C9 og gitt samtidig med INTELENCE kan det føre til høyere plasmakonsentrasjoner av HMG CoA-reduktasehemmeren.	Dosejustering for disse HMG CoA-reduktasehemmerne kan være nødvendig.
<b>H<sub>2</sub>-RESEPTORANTAGONISTER</b>		
Ranitidin 150 mg to ganger daglig	<u>etravirin</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE kan gis samtidig med H <sub>2</sub> -reseptorantagonister uten dosejusteringer.

<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus	Ikke undersøkt. Etravirin forventes å redusere plasmakonsentrasjonene av ciklosporin, sirolimus og takrolimus.	Samtidig bruk av systemiske immunsuppressiva bør gjøres med forsiktighet fordi plasmakonsentrasjoner av ciklosporin, sirolimus og takrolimus kan påvirkes når de gis samtidig med INTELENCE.
<b>NARKOTISKE ANALGETIKA</b>		
Metadon individuell dosering fra 60 mg til 130 mg en gang daglig	<u>R(-) metadon</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C <sub>min</sub> ↔ 1,10 (1,02-1,19) C <sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,96-1,09) <u>S(+)</u> metadon AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C <sub>min</sub> ↔ 0,89 (0,81-0,98) C <sub>max</sub> ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Ingen endringer i metadon-dosering var nødvendig basert på klinisk status i løpet av eller etter perioden med samtidig bruk av INTELENCE.
<b>FOSFODIESTERASE, TYPE 5 (PDE-5)-HEMMERE</b>		
Sildenafil 50 mg enkelt dose Tadalafil Vardenafil	<u>sildenafil</u> AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-desmetyl-sildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Samtidig bruk av PDE-5-hemmere og INTELENCE kan kreve dosejustering av PDE-5 hemmeren for å få ønsket klinisk effekt.
<b>BLODPLATEAGGREGASJONSHEMMERE</b>		
Klopidogrel	<i>In vitro</i> data viser at etravirin har hemmende effekt på CYP2C19. Det er derfor mulig at etravirin kan hemme metabolismen av klopidogrel til dennes aktive metabolitt ved slik hemming av CYP2C19 <i>in vivo</i> . Klinisk relevans for denne interaksjonen har ikke blitt vist.	Som forsiktighetsregel anbefales ikke samtidig bruk av etravirin og klopidogrel.
<b>PROTONPUMPEHEMMERE</b>		
Omeprazol 40 mg en gang daglig	<u>etravirin</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE kan tas sammen med protonpumpehemmere uten dosejusteringer.
<b>SELEKTIVE SEROTONIN REOPPTAKSHEMMERE (SSRI)</b>		
Paroksetin 20 mg en gang daglig	<u>paroksetin</u> AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C <sub>min</sub> ↓ 0,87 (0,75-1,02) C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,95-1,20) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,98-1,17) C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE kan tas sammen med paroksetin uten dosejusteringer.

<sup>a</sup> Sammenligning basert på historisk kontroll

Merknad: I legemiddelinteraksjonsstudier ble det brukt ulike formuleringer og/eller doser av etravirin som førte til lignende eksponering og derfor er interaksjoner som er relevante for én formulering også relevant for den andre.

### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Som en generell regel, når det bestemmes å bruke antiretrovirale midler til å behandle HIV-infeksjon hos gravide kvinner, og dermed redusere risikoen for vertikal overføring av HIV til den nyfødte, bør data fra dyreforsøk samt klinisk erfaring hos gravide kvinner tas med i betraktningen ved vurdering av sikkerheten for fosteret.

Overføring via placenta er observert i drektige rotter, men det er ikke kjent om placentaoverføring av INTELENCE også kan forekomme hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Basert på data fra dyrestudier er det lite trolig at det er noen risiko for misdannelser hos mennesker. De kliniske dataene gir ikke grunnlag for bekymringer vedrørende sikkerheten, men de er svært begrensede.

### Amming

Det er ikke kjent om etravirin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Som en generell regel for å forhindre overføring av HIV, anbefales det at HIV-infiserte kvinner ikke under noen omstendighet ammer sine barn.

### Fertilitet

Ingen fertilitetsdata fra mennesker er tilgjengelige for etravirin. Det var ingen effekt på parring eller fertilitet hos rotter som ble behandlet med etravirin (se pkt. 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

INTELENCE har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som søvnighet og svimmelhet er rapportert med samme insidens hos pasienter behandlet med INTELENCE som for placebo (se pkt. 4.8). Det foreligger ingen bevis på at INTELENCE kan endre pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner, men bivirkningsprofilen bør tas i betraktning.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsvurderingen er basert på alle data fra 1 203 pasienter i de placebokontrollerte fase III studiene DUET-1 og DUET-2 hos voksne HIV-1-infiserte pasienter som tidligere er behandlet med antiretrovirale midler; 599 av dem fikk INTELENCE (200 mg to ganger daglig) (se pkt. 5.1). I disse sammenslåtte studiene var median eksponeringstid 52,3 uker for pasientene i INTELENCE-gruppen.

De hyppigst rapporterte bivirkningene (insidens  $\geq 10$  % i INTELENCE-gruppen) av alle intensiteter som forekom i fase III studiene i var utslett (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 hodepine (10,9 % i INTELENCE-gruppen versus 12,7 % i placebogruppen). Frekvensen for frafall på grunn av bivirkninger var 7,2 % hos pasientene som fikk INTELENCE og 5,6 % hos de som fikk placebo. Den vanligste bivirkningen som førte til frafall var utslett (2,2 % i INTELENCE-gruppen versus 0 % i placebogruppen).

Utslett var oftest milde til moderate, generelt makulært til makulopapulært eller erytematøst, forekom oftest i den andre behandlingsuken, og forekom sjelden etter uke 4. Utslettet var oftest selvbegrensende, og var som regel over innen 1 til 2 uker ved kontinuerlig behandling (se pkt. 4.4). Frekvensen av utslett var høyere hos kvinner enn hos menn i INTELENCE-gruppen i DUET studiene (utslett  $\geq$  grad 2 ble rapportert hos 9/60 [15,0 %] kvinner og 51/539 [9,5 %] menn, og seponering som følge av utslett ble rapportert hos 3/60 [5,0 %] kvinner og 10/539 [1,9 %] menn) (se pkt. 4.4). Det var ingen kjønnsforskjeller med hensyn til alvorlighetsgrad eller avbrutt behandling på grunn av utslett. Det foreligger imidlertid begrenset mengde kliniske data, og en økt risiko for hudreaksjoner hos pasienter med tidligere NNRTI-assosierte hudreaksjoner kan ikke utelukkes (se pkt. 4.4).

### Oversikt over bivirkninger i tabellform

Rapporter om bivirkninger av moderat eller sterkere intensitet ( $\geq$  grad 2) hos pasienter behandlet med INTELENCE er oppsummert i tabell 2 (bakgrunnsregimer betegnes som "BR"). Unormale laboratorieverdier som anses å være bivirkninger er beskrevet i et avsnitt i tabell 2. Bivirkningene er presentert etter organklassesystem og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er beskrevet som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ). Sjeldne og svært sjeldne bivirkninger kan ikke detekteres på grunn av antallet pasienter som var inkludert i DUET-studiene.

<b>Tabell 2: DUET-1 og DUET-2 studiene</b>		
<b>Organklassesystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger (INTELENCE + BR versus Placebo + BR)</b>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	vanlige	trombocytopeni (1,3 % vs 1,5 %), anemi (4,0 % vs 3,8 %)
Forstyrrelser i immunsystemet	mindre vanlige	immunt rekonstitueringssyndrom (0,2 % vs 0,3 %), overfølsomhet overfor legemidler (0,8 % vs 1,2 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	vanlige	diabetes mellitus (1,3 % vs 0,2 %), hyperglykemi (1,5 % vs 0,7 %), hyperkolesterolemi (4,3 % vs 3,6 %), hypertriglyseridemi (6,3 % vs 4,3 %), hyperlipidemi (2,5 % vs 1,3 %)
	mindre vanlige	anoreksi (0,8 % vs 1,5 %), dyslipidemi (0,8 % vs 0,3 %)
Psykiatriske lidelser	vanlige	angst (1,7 % vs 2,6 %), søvnløshet (2,7 % vs 2,8 %)
	mindre vanlige	forvirringstilstand (0,2 % vs 0,2 %), desorientering (0,2 % vs 0,3 %), mareritt (0,2 % vs 0,2 %), søvnforstyrrelser (0,5 % vs 0,5 %), nervøsitet (0,2 % vs 0,3 %), unormale drømmer (0,2 % vs 0,2 %)
Nevrologiske sykdommer	vanlige	perifer nevropati (3,8 % vs 2,0 %), hodepine (3,0 % vs 4,5 %)
	mindre vanlige	epileptisk anfall (0,5 % vs 0,7 %), synkope (0,3 % vs 0,3 %), amnesi (0,3 % vs 0,5 %), skjelvninger (tremor) (0,2 % vs 0,3 %), somnolens (0,7 % vs 0,5 %), parestesi (0,7 % vs 0,7 %), hypoestesi (0,5 % vs 0,2 %), forlenget søvn (hypersomnia) (0,2 % vs 0 %), oppmerksomhetsforstyrrelser (0,2 % vs 0,2 %)
Øyesykdommer	mindre vanlige	tåkesyn (0,7 % vs 0 %)
Sykdommer i øre og labyrinth	mindre vanlige	svimmelhet (vertigo) (0,2 % vs 0,5 %)
Hjertesykdommer	vanlige	myokardinfarkt (1,3 % vs 0,3 %)
	mindre vanlige	atrieflimmer (0,2 % vs 0,2 %), hjertekrampe (angina pectoris) (0,5 % vs 0,3 %)
Karsykdommer	vanlige	hypertensjon (3,2 % vs 2,5 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	mindre vanlige	bronkospasmer (0,2 % vs 0 %), anstrengelsesrelatert dyspné (0,5 % vs 0,5 %)
Gastrointestinale sykdommer	vanlige	gastroøsofagal reflukssykdom (1,8 % vs 1,0 %), diaré (7,0 % vs 11,3 %), oppkast (2,8 % vs 2,8 %), kvalme (5,2 % vs 4,8 %), abdominalsmerter (3,5 % vs 3,1 %), flatulens (1,5 % vs 1,0 %), gastritt (1,5 % vs 1,0 %)
	mindre vanlige	pankreatitt (0,7 % vs 0,3 %), blodig oppkast (0,2 % vs 0 %), stomatitt (0,2 % vs 0,2 %), forstoppelse (0,3 % vs 0,5 %), abdominal distensjon (0,7 % vs 1,0 %), munntørretthet (0,3 % vs 0 %), oppkastførmelser (0,2 % vs 0 %)

Sykdommer i lever og galleveier	mindre vanlige	hepatitt (0,2 % vs 0,3 %), hepatisk steatose (0,3 % vs 0 %), cytolytisk hepatitt (0,3 % vs 0 %), hepatomegali (0,5 vs 0,2 %)
Hud- og underhudssykdommer	svært vanlige	utslett (10,0 % vs 3,5 %)
	vanlige	nattesvette (1,0 % vs 1,0 %)
	mindre vanlige	opphovnet ansikt (0,3 % vs 0 %), økt svetting (hyperhidrose) (0,5 % vs 0,2 %), prurigo (0,7 % vs 0,5 %), tørr hud (0,3 % vs 0,2 %)
Sykdommer i nyre og urinveier	vanlige	nyresvikt (2,7 % vs 2,0 %)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	mindre vanlige	gynekomasti (0,2 % vs 0 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	vanlige	utmattelse (fatigue) (3,5 % vs 4,6 %)
	mindre vanlige	sløvhet (0,2 % vs 0 %)

Andre bivirkninger av minst moderat intensitet observert i andre studier var angionevrotisk ødem, erytema multiforme og hemoragisk slag, hvorav ingen var rapportert hos flere enn 0,5 % av pasientene. Stevens-Johnson Syndrom (sjelden; < 0,1 %) og toksisk epidermal nekrolyse (svært sjeldent; < 0,01 %) er rapportert i løpet av den kliniske utviklingen av INTELENCE.

#### *Unormale laboratoriefunn*

Behandlingsutløste unormale laboratoriefunn (grad 3 eller 4) kategorisert som bivirkninger og rapportert hos  $\geq 2$  % av pasientene i henholdsvis INTELENCE-gruppen vs placebogruppen var økninger i amylase (8,9 % vs 9,4 %), kreatinin (2,0 % vs 1,7 %), lipase (3,4 % vs 2,6 %), totalkolesterol (8,1 % vs 5,3 %), lipoprotein med lav tetthet (LDL) (7,2 % vs 6,6 %), triglyserider (9,2 % vs 5,8 %), glukose (3,5 % vs 2,4 %), alanin aminotransferase (ALAT) (3,7 % vs 2,0 %), aspartataminotransferase (ASAT) (3,2 % vs 2,0 %) og reduksjon av nøytrofile (5,0 % vs 7,4 %) og antall hvite blodlegemer (2,0 % vs 4,3 %).

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

##### *Metabolske parametre*

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

##### *Immunt rekonstitueringssyndrom*

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved igangsetting av kombinert antiretroviral behandling (CART) kan det oppstå en betennelsesreaksjon mot asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

##### *Osteonekrose*

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med kjente risikofaktorer, langtkommet HIV-sykdom eller langvarig kombinert antiretroviral terapi. Frekvensen av dette er ukjent (se pkt. 4.4).

#### Pediatrik populasjon (6 år til under 18 år)

Sikkerhetsvurderingen hos barn og ungdom er basert på uke 48 analyser i den enarmede fase II PIANO-studien hvor 101 HIV-1-infiserte pediatrike pasienter i alderen 6 år til under 18 år som veide minst 16 kg og tidligere var behandlet med antiretrovirale midler, fikk INTELENCE i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 5.1). Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos pediatrike pasienter var sammenlignbar med det som ses hos voksne. Utslett ble rapportert hyppigere hos kvinnelige forsøkspersoner enn hos mannlige forsøkspersoner (utslett  $\geq$  grad 2 ble rapportert hos 13/64 [20,3 %] kvinner og 2/37 [5,4 %] menn, og seponering som følge av utslett ble rapportert hos 4/64 [6,3 %] kvinner og 0/37 [0 %] menn) (se pkt. 4.4). Utslettet var oftest mildt til moderat, makulært/papulært og forekom i den andre behandlingsuken. Utslettet var oftest selvbegrensende, og gikk som regel over innen 1 uke ved kontinuerlig behandling.



### Andre spesielle populasjoner

#### *Pasienter med samtidig hepatitt B og/eller hepatitt C virusinfeksjon*

I den sammenslåtte analysen av DUET-1 og DUET-2, var det en tendens til at insidensen av leverrelaterte hendelser var høyere hos pasienter med flere infeksjoner behandlet med INTELENCE sammenlignet med pasienter med flere infeksjoner i placebogruppen. INTELENCE bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se også pkt. 4.4 og 5.2).

### Bivirkninger identifisert etter markedsføring av INTELENCE

Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert DRESS, er rapportert ved bruk av INTELENCE. Disse hypersensitivitetsreaksjonene var karakterisert av utslett, feber og involverer noen ganger organer (inkludert, men ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett ledsaget av feber, generelt nedsatt allmenntilstand, utmattelse, muskel- eller leddsmerter, blemmer, munnsår, konjunktivitt, hepatitt og eosinofili) (se pkt. 4.4).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det foreligger ingen data vedrørende symptomatisk overdosering med INTELENCE, men det er mulig at de hyppigste bivirkningene av INTELENCE, dvs. utslett, diaré, kvalme og hodepine, vil være de vanligst registrerte symptomene. Det finnes ingen spesifikk antidot ved overdosering med INTELENCE. Behandling av overdose med INTELENCE består av generelle støttetiltak som monitorering av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Hvis indisert kan eliminasjon av uabsorbert aktiv substans oppnås ved emese. Aktivt kull kan også brukes for å fjerne uabsorbert aktiv substans. Pga. etravirins sterke proteinbinding er det usannsynlig at dialyse kan fjerne den aktive substansen betydelig.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere, ATC kode: J05AG04.

#### Virkningsmekanisme

Etravirin er en NNRTI av humant immunsviktvirus type 1 (HIV-1). Etravirin binder seg direkte til reverstranskriptase (RT) og blokkerer de RNA-avhengige og DNA-avhengige DNA-polymeraseaktivitetene ved å bryte en forbindelse på enzymets katalytiske punkt.

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Etravirin viser aktivitet mot villtype HIV-1 i T-cellelinjer og primære celler med median EC<sub>50</sub> verdier fra 0,9 til 5,5 nM. Etravirin viser aktivitet mot HIV-1 gruppe M (subtyper A, B, C, D, E, F og G) med EC<sub>50</sub> verdier fra 0,3 til 1,7 nM og mot HIV-1 gruppe O primærisolater med EC<sub>50</sub> verdier fra 11,5 til 21,7 nM. I mangel på kliniske data anbefales ikke behandling av HIV-2-infeksjon med etravirin, selv om etravirin viser *in vitro* aktivitet mot villtype HIV-2 med median EC<sub>50</sub> verdier fra 5,7 til 7,2 µM. Etravirin opprettholder aktivitet mot HIV-1-virusstammer resistente mot nukleosid reverstranskriptase- og/eller proteasehemmere. I tillegg viser etravirin en foldendring (FC) i EC<sub>50</sub> ≤ 3 mot 60 % av 6171 NNRTI-resistente kliniske isolater.

### Resistens

Effekten av etravirin i relasjon til NNRTI-resistens ved baseline er hovedsakelig analysert med etravirin i kombinasjon med darunavir/ritonavir (DUET-1 og DUET-2). Boostrede proteasehemmere, som darunavir/ritonavir, viser en høyere barriere for resistens sammenlignet med andre klasser av antiretrovirale legemidler. Brytningspunktene for redusert effekt av etravirin (> 2 etravirinassosierte mutasjoner ved baseline, se punktet for kliniske resultater) sees når etravirin er gitt i kombinasjon med en boostret proteasehemmer. Dette brytningspunktet kan være lavere ved antiretroviral kombinasjonsterapi som ikke inkluderer en boostret proteasehemmer.

De mutasjonene som utviklet seg oftest hos pasienter med virologisk svikt overfor regimet som inneholdt INTELENCE i fase III studiene DUET-1 og DUET-2 var V108I, V179F, V179I, Y181C og Y181I. Disse oppsto vanligvis på bakgrunn av mange andre NNRTI-resistensassosierte mutasjoner (RAM). I alle de andre studiene utført med INTELENCE hos HIV-1-infiserte pasienter oppsto de følgende mutasjonene vanligvis: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C og H221Y.

### Kryssresistens

Etter virologisk svikt av et regime som inneholder etravirin er det ikke anbefalt å behandle pasientene med efavirenz og/eller nevirapin.

### Klinisk effekt og sikkerhet

*Voksne pasienter som har fått behandling tidligere*

#### Pivotal studier

Effektdokumentasjon for INTELENCE er basert på 48-ukers data fra to fase III studier, DUET-1 og DUET-2. Disse studiene hadde identisk design og effekten av INTELENCE var tilsvarende i de to studiene. Resultatene under er sammenslåtte data fra de to studiene.

#### Studiekarakteristika

- Design: randomisert (1:1), dobbeltblind, placebokontrollert
- Behandling: INTELENCE vs placebo, i tillegg til et bakgrunnsregime som inneholdt darunavir/ritonavir (DRV/r), utprøvet valgte N(t)RTI og valgfri bruk av enfuvirtid (ENF).
- Hovedinklusionskriterier:
  - HIV-1 plasma virusnivå > 5000 HIV-1 RNA kopier/ml ved screening
  - 1 eller flere NNRTI resistensassosierte mutasjoner (RAM) ved screening eller fra tidligere genotypiske analyser (dvs. ”arkivert” (archived) resistens)
  - 3 eller flere primære PI- mutasjoner ved screening
  - På et stabilt antiretroviralt regime i minst 8 uker
- Stratifisering: Randomisering var stratifisert ved tiltenkt bruk av ENF i BR, tidligere bruk av darunavir og virusnivå ved screening.
- Virologisk respons var definert som oppnådd bekreftet ikke detekterbart virusnivå (< 50 HIV-1 RNA kopier/ml)

#### Sammendrag av effektresultater

<b>Tabell 3: DUET-1 og DUET-2 48-ukers sammenslåtte data</b>			
	INTELENCE + BR N=599	Placebo + BR N=604	Behandlingsforskjell (95 % KI)
<i>Baselinekarakteristika</i>			
Median plasma HIV-1 RNA	4,8 log <sub>10</sub> kopier/ml	4,8 log <sub>10</sub> kopier/ml	
Median CD4 celltall	99 x 10 <sup>6</sup> celler/l	109 x 10 <sup>6</sup> celler/l	
<i>Resultater</i>			
Bekreftet ikke-detekterbart virusnivå (< 50 HIV-1 RNA kopier/ml) <sup>a</sup> n (%)			

Totalt	363 (60,6 %)	240 (39,7 %)	20,9 % (15,3 %; 26,4 %) <sup>d</sup>
<i>De Novo</i> ENF	109 (71,2 %)	93 (58,5 %)	12,8 % (2,3 %; 23,2 %) <sup>f</sup>
Ikke <i>de novo</i> ENF	254 (57,0 %)	147 (33,0 %)	23,9 % (17,6 %; 30,3 %) <sup>f</sup>
< 400 HIV-1 RNA kopier/ml <sup>a</sup> n (%)	428 (71,5 %)	286 (47,4 %)	24,1 % (18,7 %; 29,5 %) <sup>d</sup>
HIV-1 RNA log <sub>10</sub> gjennomsnittlig endring fra baseline (log <sub>10</sub> kopier/ml) <sup>b</sup>	-2,25	-1.49	-0,6 (-0,8; -0,5) <sup>c</sup>
CD4 celledtall gjennomsnittlig endring fra baseline (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) <sup>c</sup>
Sykdom forbundet med AIDS og/eller død n (%)	35 (5,8 %)	59 (9,8 %)	-3,9 % (-6,9 %; -0,9 %) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Imputasjoner ifølge TLOVR algoritmen (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response; tid til tap av virologisk respons)

<sup>b</sup> En som ikke fullfører er mislykket; dvs. non-completer is failure (NC = F) imputasjon

<sup>c</sup> Behandlingsforskjeller er basert på minste kvadraters metode fra en ANCOVA modell som inkluderer stratifiseringsfaktorer. P-verdi < 0,0001 for gjennomsnittlig reduksjon av HIV-1 RNA; P-verdi = 0,0006 for gjennomsnittlig endring av CD4 celledtall

<sup>d</sup> Konfidensintervall rundt observerte forskjeller i responsrater; P-verdi < 0,0001 fra logistisk regresjonsmodell, inkludert stratifiseringsfaktorer

<sup>e</sup> Konfidensintervall rundt observerte forskjeller i responsrater; P-verdi = 0,0408

<sup>f</sup> Konfidensintervall rundt observerte forskjeller i responsrater; P-verdi fra CHM test som kontrollerer for stratifiseringsfaktorer = 0,0199 for *de novo*, og < 0,0001 for ikke *de novo*.

På grunn av en signifikant interaksjonseffekt mellom behandling og ENF, ble primæranalysen gjort for 2 ENF strata (pasienter som brukte ENF om igjen eller ikke brukte ENF versus pasienter som brukte ENF *de novo*). Resultater fra sammenslåtte data fra DUET-1 og DUET-2 ved 48 uker, viste at INTELENCE-gruppen var overlegen placebogruppen uavhengig om ENF var brukt *de novo* (p=0,0199) eller ikke (p=0,0001). Resultater fra denne analysen (uke 48 data) ved ENF stratum er vist i tabell 3.

Signifikant færre pasienter i INTELENCE-gruppen nådde et klinisk endepunkt (AIDS-definert sykdom og/eller død) sammenlignet med placebogruppen (p=0,0408).

En subgruppeanalyse av den virologiske responsen (definert som virusnivå < 50 HIV-1 RNA-kopier/ml) ved uke 48 ved baseline virusnivå og baseline CD4 tall (sammenslåtte DUET data) er presentert i tabell 4.

Tabell 4: DUET-1 og DUET-2 sammenslåtte data		
Subgrupper	Andel pasienter med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml uke 48	
	INTELENCE + BR N=599	Placebo + BR N=604
Baseline HIV-1 RNA < 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 %

Baseline CD4 tall (x 10 <sup>6</sup> /l)		
< 50	45,1 %	21,5 %
≥ 50 og < 200	65,4 %	47,6 %
≥ 200 og < 350	73,9 %	52,0 %
≥ 350	72,4 %	50,8 %

Merknad: Erstatning av manglende data (imputasjon) i følge TLOVR algoritmen (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response; tid til tap av virologisk respons)]

#### Baseline genotype eller fenotype og virologisk utfallsanalyse

I DUET-1 og DUET-2 var nærvær av 3 eller flere av de følgende mutasjonene ved baseline: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A og G190S, (INTELENCE RAM) forbundet med en redusert virologisk respons overfor INTELENCE (se tabell 5). Disse individuelle mutasjonene forekom i nærvær av andre NNRTI RAM. V179F forekom aldri uten Y181C.

Nye data vil kunne endre konklusjoner angående relevans av spesielle mutasjoner eller mutasjonsmønstre, og det anbefales at man alltid sjekker med oppdaterte tolkningssystemer for å analysere testresultater om resistens.

<b>Tabell 5: Andel pasienter med &lt; 50 HIV-1 RNA kopier/ml ved uke 48 ved baseline antall INTELENCE RAM i pasientpopulasjonen som ble ekskludert på grunn av ikke-virologisk svikt fra de sammenslåtte DUET-1 og DUET-2 studiene</b>		
Baseline antall INTELENCE RAM*	Etraviringerupper N=549	
	Brukt ENF tidligere/ikke brukt ENF	<i>De novo</i> ENF
For hele området	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	
For hele området	37,1 % (147/396)	64,1 % (93/145)

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

Merknad: alle pasienter i DUET studiene fikk et bakgrunnsregime som inneholdt darunavir/rtv, utprøvetvalgte NRTI og mulighet til å velge enfuvirtid.

Tilstedeværelsen av K103N alene, som var den mest prevalente NNRTI-mutasjonen i DUET-1 og DUET-2 ved baseline, ble ikke identifisert som en mutasjon forbundet med resistens overfor INTELENCE. Tilstedeværelsen av denne mutasjonen alene påvirket ikke responsen i INTELENCE-gruppen. Ytterligere data er nødvendig for å konkludere med hensyn til innflytelsen av K103N når assosiert med andre NNRTI mutasjoner.

Data fra DUET studiene indikerer at baseline foldendringen (FC) i EC<sub>50</sub> til etravirin var en prediktiv faktor for virologisk respons, med gradvis redusert respons observert over FC 3 og FC 13. FC subgrupper er basert på utvalgte pasientpopulasjoner i DUET-1 og DUET-2 og er ikke ment å representere klare kliniske grenser for påvirkning av INTELENCE.

#### Eksplorativ en-til-en sammenligning med proteasehemmer hos proteasehemmer-naive pasienter (forsøk TMC125-C227)

TMC125-C227 var en eksplorativ, randomisert, aktivt-kontrollert åpen studie, som undersøkte effekt og sikkerhet av INTELENCE i et behandlingsregime som ikke er godkjent under den nåværende indikasjonen. I TMC125-C227 studien ble INTELENCE (N=59) gitt sammen med 2 utprøvetvalgte NRTI (dvs. uten en ritonavirboostret PI), og sammenlignet med en utprøvetvalgt kombinasjon av PI med 2 NRTI (N=57). Forsøkspopulasjonen inkluderte PI-naive pasienter, som tidligere var behandlet med NNRTI og der det forelå bevis for resistens mot NNRTI.

I uke 12 var virologisk respons større i kontroll PI-gruppen (-2,2 log<sub>10</sub> kopier/ml fra baseline; n=53) sammenlignet med INTELENCE-gruppen (-1.4 log<sub>10</sub> kopier/ml fra baseline; n=40). Denne forskjellen mellom behandlingsgruppene var statistisk signifikant.

Basert på resultatene fra disse studiene, anbefales ikke INTELENCE brukt i kombinasjon med bare N(t)RTI hos pasienter som har opplevd virologisk svikt på behandlingsregimer som inneholder NNRTI og N(t)RTI.

#### Pediatrik populasjon

*Pediatrike pasienter (6 år til under 18 år) som har fått behandling tidligere*

PIANO er en enarmet fase II studie som vurderer farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av INTELENCE hos 101 HIV-1-infiserte pediatriske pasienter i alderen 6 år til under 18 år som veide minst 16 kg og tidligere var behandlet med antiretrovirale midler. Studien inkluderte pasienter på et stabilt antiretroviralt behandlingsregime med virologisk svikt, med et bekreftet HIV-1 RNA plasma virusnivå > 500 kopier/ml. Virusfølsomhet overfor INTELENCE ved screening var påkrevd.

Median baseline plasma HIV-1 RNA var 3,9 log<sub>10</sub> kopier/ml, og median baseline CD4 celletall var 385 x 10<sup>6</sup> celler/l.

<b>Tabell 6: Virologisk respons (ITT - TLOVR), endring fra baseline i log<sub>10</sub> virusnivå (NC = F) og endring fra baseline i CD4-prosent og -celletall (NC = F) i uke 24 i TMC125-C213 og de sammenslåtte DUET-studiene</b>				
<b>Studie Alder ved screening Behandlingsgruppe</b>	<b>TMC125-C213 6 til &lt; 12 år ETR N=41</b>	<b>TMC125-C213 12 til &lt; 18 år ETR N=60</b>	<b>TMC125-C213 6 til &lt; 18 år ETR N=101</b>	<b>Sammenslåtte DUET-studier ≥ 18 år ETR N=599</b>
<b>Virologiske parametre</b>				
Virusnivå < 50 kopier/ml i uke 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Virusnivå < 400 kopier/ml i uke 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
≥ 1 log <sub>10</sub> reduksjon fra baseline i uke 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Endring fra baseline i log <sub>10</sub> virusnivå (kopier/ml) i uke 24, gjennomsnitt (SE) og median (spredning)	-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)
<b>Immunologiske parametre</b>				
Endring fra baseline i CD4-celletall (x 10 <sup>6</sup> celler/l), gjennomsnitt (SE) og median (spredning)	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)
Endring fra baseline i CD4-prosent, median (spredning)	4 % (-9; 20)	3 % (-4; 14)	4 % (-9; 20)	3 % (-7; 23)

N = antall forsøkspersoner med data; n = antall observasjoner.

I uke 48 hadde 53,5 % av alle pediatriske pasienter et bekreftet ikke detekterbart virusnivå < 50 HIV-1 RNA kopier/ml i henhold til TLOVR-algoritmen. Andelen av pediatriske pasienter med < 400 HIV-1 RNA kopier/ml var 63,4 %. Gjennomsnittlig endring i plasma HIV-1 RNA fra baseline til uke 48 var -1,53 log<sub>10</sub> kopier/ml, og gjennomsnittlig CD4 celletalløkning fra baseline var 156 x 10<sup>6</sup> celler/l.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med INTELENCE i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved humant immunsviktvirusinfeksjon, i henhold til avgjørelsen i den gjeldende

”Paediatric Investigation Plan (PIP)”, for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

### Graviditet og postpartum

INTELENCE (200 mg b.i.d.), evaluert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler i en studie av 15 gravide kvinner i graviditetens andre og tredje trimester og postpartum, viste at eksponeringen av total etravirin var generelt høyere under graviditet sammenlignet med postpartum, men det omfattet i mindre grad eksponering av ubundet etravirin (se pkt. 5.2). Det var ingen nye kliniske relevante sikkerhetsfunn hos mødre eller nyfødte i denne studien.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Etravirins farmakokinetiske egenskaper er undersøkt hos voksne friske individer og hos voksne og pедиатriske HIV-infiserte pasienter som tidligere er behandlet flere ganger. Eksponering overfor etravirin var lavere (35-50 %) hos HIV-1-infiserte pasienter enn hos friske individer.

<b>Tabell 7: Populasjonsfarmakokinetiske estimater for etravirin 200 mg b.i.d. hos HIV-1-infiserte voksne forsøkspersoner (integreerte data fra fase III studier i uke 48)*</b>	
<b>Parameter</b>	<b>Etravirin 200 mg b.i.d. N = 575</b>
AUC <sub>12t</sub> (ng•timer/ml)	
Geometrisk gjennomsnitt ± standardavvik	4 522 ± 4 710
Median (spredning)	4 380 (458 – 59 084)
C <sub>0t</sub> (ng/ml)	
Geometrisk gjennomsnitt ± standardavvik	297 ± 391
Median (spredning)	298 (2 – 4 852)

\* Alle HIV-1-infiserte forsøkspersoner inkludert i kliniske fase III studier fikk darunavir/ritonavir 600/100 mg b.i.d. som del av sitt bakgrunnsregime. Derfor tar estimatene for de farmakokinetiske parametrene vist i tabellen høyde for reduksjoner i de farmakokinetiske parametrene for etravirin som følge av samtidig bruk av INTELENCE og darunavir/ritonavir.

Merk: Median proteinbindingsjustert EC50 for MT4 celler infisert med HIV-1/IIIB in vitro = 4 ng/ml.

### Absorpsjon

En intravenøs formulering av etravirin er ikke tilgjengelig, den absolutte biotilgjengeligheten av etravirin er derfor ukjent. Etter oralt inntak sammen med mat oppnås maksimal plasmakonsentrasjon av etravirin vanligvis innen 4 timer.

Hos friske individer påvirkes ikke absorpsjonen av etravirin av samtidig bruk av oral ranitidin eller omeprazol; legemidler som er kjent for å øke pH i magen.

### Effekt av mat på absorpsjon

Systemisk eksponering (AUC) for etravirin var redusert med omtrent 50 % når INTELENCE ble tatt fastende, sammenlignet med inntak etter et måltid. INTELENCE bør derfor tas etter et måltid.

### Distribusjon

Etravirin er bundet ca. 99,9 % til plasmaproteiner, først og fremst til albumin (99,6 %) og  $\alpha$ 1-syre glykoprotein (97,66 %-99,02 %) *in vitro*. Distribusjon av etravirin til andre områder (compartments) enn plasma (f.eks. cerebrospinalvæske, genitale sekreter) er ikke undersøkt hos mennesker.

### Biotransformasjon

*In vitro* forsøk med humane levermikrosomer (HLM) indikerer at etravirin primært gjennomgår oksidativ metabolisme ved det hepatiske cytokrom-CYP450 (CYP3A)-systemet og, i mindre grad, ved CYP2C-familien, etterfulgt av glukuronidering.

### Eliminasjon

Etter administrasjon av en radiomerket <sup>14</sup>C-etravirindose, kunne 93,7 % av den administrerte <sup>14</sup>C-etravirindosen gjenfinnes i fæces og 1,2 % av dosen i urin. Uendret etravirin utgjorde

81,2 % til 86,4 % av den administrerte dosen i fæces. Uendret etravirin i fæces er sannsynligvis uabsorbert legemiddel. Uendret etravirin ble ikke detektert i urin. Terminal eliminasjonshalveringstid av etravirin var ca. 30-40 timer.

### Spesielle populasjoner

#### *Pediatrik populasjon (6 år til under 18 år)*

Etravirins farmakokinetikk hos 101 HIV-1-infiserte pediatriske pasienter i alderen 6 år til under 18 år som veide minst 16 kg og tidligere var behandlet, viste at den vektbaserte doseringen medførte en etravirineksponering sammenlignbar med den hos voksne som får INTELENCE 200 mg b.i.d. (se pkt. 4.2 og 5.2) når det gis i en dose tilsvarende 5,2 mg/kg b.i.d. De populasjonsfarmakokinetiske estimatene for etravirins  $AUC_{12t}$  og  $C_{0t}$  er oppsummert i tabellen nedenfor.

<b>Tabell 8: Populasjonsfarmakokinetiske estimater for etravirin (alle doser kombinert) hos tidligere behandlede HIV-1-infiserte pediatriske pasienter i alderen 6 år til under 18 år (PIANO 48 ukers analyse)</b>	
Parameter	N = 101
$AUC_{12t}$ (ng•timer/ml)	
Geometrisk gjennomsnitt ± standardavvik	3,729 ± 4,305
Median (spredning)	4,560 (62 – 28,865)
$C_{0t}$ (ng/ml)	
Geometrisk gjennomsnitt ± standardavvik	205 ± 342
Median (spredning)	287 (2 – 2,276)

#### *Pediatrik populasjon (under 6 år)*

Etravirins farmakokinetikk i pediatriske pasienter under 6 år undersøkes for tiden. Det foreligger ikke tilstrekkelig mengde data til å anbefale en dose hos pediatriske pasienter som er under 6 år eller veier mindre enn 16 kg (se pkt. 4.2).

#### *Eldre*

Populasjonsfarmakokinetikkanalyser hos HIV-infiserte pasienter viste at etravirins farmakokinetikk ikke er vesentlig forskjellig i det undersøkte aldersområdet (18 til 77 år), med 6 individer i alderen 65 år eller eldre (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Kjønn*

Ingen signifikante farmakokinetiske forskjeller ble observert mellom menn og kvinner. Et begrenset antall kvinner ble inkludert i studiene.

#### *Rase*

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av etravirin hos HIV-infiserte pasienter viste ingen klar forskjell i eksponering for etravirin mellom kaukasiske, latinamerikanske og sorte individer. Andre rasers farmakokinetikk er ikke tilstrekkelig undersøkt.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Etravirin metaboliseres og elimineres hovedsakelig via leveren. I en studie som sammenlignet 8 pasienter med mild (Child-Pugh Klasse A) nedsatt leverfunksjon med 8 matchede kontroller og 8 pasienter med moderat (Child-Pugh Klasse B) nedsatt leverfunksjon med 8 matchede kontroller, var ikke den farmakokinetiske disposisjonen ved flerdose for etravirin endret hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Ubundne konsentrasjoner er imidlertid ikke undersøkt. Økt ubundet eksponering kan forventes. Det er ikke foreslått dosejustering, men det er anbefalt å være forsiktig hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. INTELENCE er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C) og er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller hepatitt C-virus*

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av DUET-1 og DUET-2 studiene viste redusert clearance (som potensielt kan føre til økt eksponering og endring av sikkerhetsprofilen) for INTELENCE hos HIV-1-infiserte pasienter som også var infisert med hepatitt B og/eller hepatitt C virus. Med tanke på de

begrensede dataene som er tilgjengelige hos pasienter med samtidig hepatitt B og/eller C infeksjon bør det utvises spesiell forsiktighet når INTELENCE brukes av disse pasientene (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### Nedsatt nyrefunksjon

Etravirins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Resultater fra en massebalansestudie med radioaktivt  $^{14}\text{C}$ -etravirin viste at  $< 1,2\%$  av den administrerte dosen av etravirin skilles ut i urinen. Det ble ikke detektert uendret legemiddel i urin, så det forventes ikke at nedsatt nyrefunksjon vil ha særlig innvirkning på eliminasjon av etravirin. Ettersom etravirin er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det usannsynlig at hemodialyse eller peritonealdialyse vil fjerne det i vesentlig grad (se pkt. 4.2).

#### Graviditet og postpartum

Studie TMC114HIV3015 evaluerte etravirin 200 mg b.i.d. i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler hos 15 gravide kvinner i graviditetens andre og tredje trimester og postpartum. Eksponeringen av total etravirin etter inntak av etravirin 200 mg b.i.d. som del av et antiretroviralt regime, var generelt høyere under graviditet sammenlignet med postpartum (se tabell 9). Forskjellen var mindre uttalt for eksponering av ubundet etravirin. Hos kvinner som fikk etravirin 200 mg b.i.d. ble det observert høyere gjennomsnittsverdier for  $C_{\max}$ ,  $\text{AUC}_{12\text{h}}$  og  $C_{\min}$  under graviditet sammenlignet med postpartum. I graviditetens 2. og 3. trimester var gjennomsnittsverdiene for disse parametrene sammenlignbare.

<b>Tabell 9: Farmakokinetiske resultater for total etravirin etter administrering av etravirin 200 mg b.i.d. som del av et antiretroviralt regime, i graviditetens 2. trimester, graviditetens 3. trimester og postpartum.</b>			
<b>Farmakokinetikk for etravirin (gjennomsnitt <math>\pm</math> SD, median)</b>	<b>etravirin 200 mg b.i.d. postpartum</b>	<b>etravirin 200 mg b.i.d. 2. trimester</b>	<b>etravirin 200 mg b.i.d. 3. trimester</b>
N	10	13	10a
$C_{\min}$ , ng/ml	269 $\pm$ 182 284	383 $\pm$ 210 346	349 $\pm$ 103 371
$C_{\max}$ , ng/ml	569 $\pm$ 261 528	774 $\pm$ 300 828	785 $\pm$ 238 694
$\text{AUC}_{12\text{h}}$ , time*ng/ml	5004 $\pm$ 2521 5246	6617 $\pm$ 2766 6836	6846 $\pm$ 1482 6028

<sup>a</sup> n = 9 for  $\text{AUC}_{12\text{h}}$

Hver forsøksperson fungerte som sin egen kontroll, og ved intraindividuell sammenligning var verdiene for total etravirin  $C_{\min}$ ,  $C_{\max}$  og  $\text{AUC}_{12\text{h}}$  hhv. 1,2, 1,4 og 1,4 ganger høyere i graviditetens 2. trimester sammenlignet med postpartum, og hhv. 1,1, 1,4 og 1,2 ganger høyere i graviditetens 3. trimester sammenlignet med postpartum.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyretoksikologistudier med etravirin er utført hos mus, rotter, kaniner og hunder. Hos mus var de identifiserte målorganene lever og koagulasjonssystemet. Blødende kardiomyopati ble bare observert hos mus av hankjønn og ble betraktet som sekundært til alvorlig koagulopati mediert via syntesen av vitamin K. Hos rotte var de identifiserte målorganene lever, tyroidea og koagulasjonssystemet. Eksponering hos mus var ekvivalent med human eksponering, mens hos rotter var det under klinisk eksponering ved anbefalt dose. Hos hund ble det observert endringer i lever og galleblære ved eksponering som var ca. 8 ganger høyere enn human eksponering observert ved den anbefalte dosen (200 mg 2 ganger daglig).

I en studie som ble utført hos rotter ble det ikke funnet noen effekter på parring eller fertilitet ved eksponeringsnivåer tilsvarende de hos mennesker ved klinisk anbefalte doser. Det var ingen teratogen effekt av etravirin hos rotter og kaniner ved eksponeringer tilsvarende de som er observert hos mennesker ved den anbefalte kliniske dosen. Etravirin hadde ingen effekt på avkommets utvikling



under amming eller etter avvenning ved eksponeringsnivåer hos mødrene tilsvarende de som er observert ved den anbefalte kliniske dosen.

Etravirin var ikke karsinogent hos rotter og hos hannmus. En økning i insidensen av hepatocellulær adenomer og karsinomer ble observert hos hunnmus. De observerte hepatocellulære funnene hos hunnmusene er generelt å betrakte som gnagerspesifikke, assosiert med induksjon av leverenzzymer og er av begrenset relevans for mennesker. Ved de høyest testede dosene var den systemiske eksponeringen (basert på AUC) av etravirin 0,6 ganger (hos mus) og mellom 0,2 og 0,7 ganger (hos rotter), i forhold til den observert hos mennesker ved den anbefalte terapeutiske dosen (200 mg to ganger daglig).

*In vitro* og *in vivo* studier med etravirin ga ingen bevis på mutagent potensiale.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Hypromellose  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Kolloidal vannfri silika  
Krysskarmellosenatrium  
Magnesiumstearat  
Laktosemonohydrat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år hvis flasken er uåpnet.  
8 uker etter åpning av flasken.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalflasken. Hold flasken godt lukket for å beskytte mot fuktighet. Ikke fjern posene med tørremiddel.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Flasken er en plastflaske av polyetylen med høy tetthet (HDPE) inneholdende 120 tabletter og 2 poser med tørremiddel, og er utstyrt med en polypropylen (PP) barnesikret lukking. Hver pakke inneholder en flaske.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Pasienter som ikke klarer å svelge tablett(e) hel(e) kan løse tablett(e) opp i et glass vann.

Pasienten bør instrueres om å gjøre følgende:

- legge tablett(e) i 5 ml (1 teskje) med vann, eller minst nok væske til å dekke legemidlet
- røre godt til vannet blir melkefarget
- hvis ønskelig, tilsette mer vann eller eventuelt appelsinjuice eller melk (pasienten bør ikke legge tablettene i appelsinjuice eller melk uten å tilsette vann først)
- drikke det umiddelbart
- skylle glasset flere ganger med vann, appelsinjuice eller melk og svelge all væske hver gang for å sikre at pasienten får med seg hele dosen.

Bruk av varm (> 40 °C) eller kullsyreholdig drikke bør unngås.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/468/003

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. august 2008

Dato for siste fornyelse: 28. august 2013

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

INTELENCE 100 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 100 mg etravirin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 160 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvit til off-white oval tablett, med "T125" nedfelt på én side av tablett og "100" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

INTELENCE, i kombinasjon med en boostret proteasehemmer og andre antiretrovirale legemidler, er indisert for behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus type 1 (HIV-1) hos voksne pasienter som tidligere er behandlet med antiretrovirale midler og pediatriske pasienter fra 6 års alder som tidligere er behandlet med antiretrovirale midler (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).

Indikasjonen hos voksne er basert på uke 48 analyser fra to fase III studier av INTELENCE gitt i kombinasjon med et optimalt bakgrunnsregime der darunavir/ritonavir var inkludert hos pasienter som tidligere har fått flere HIV- behandlinger.

Indikasjonen hos pediatriske pasienter er basert på uke 48 analyser fra en enarmet fase II studie med pediatriske pasienter som tidligere var behandlet med antiretrovirale midler (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør igangsettes av en lege som har erfaring med behandling av HIV-infeksjon.

INTELENCE må alltid gis i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler.

#### Dosering

##### *Voksne*

Anbefalt INTELENCE dose for voksne er 200 mg (to 100 mg tabletter) tatt oralt to ganger daglig (b.i.d.) rett etter et måltid (se pkt. 5.2).

##### *Pediatrisk populasjon (6 år til under 18 år)*

Anbefalt INTELENCE dose for pediatriske pasienter (6 år til under 18 år som veier minst 16 kg) er basert på kroppsvekt (se tabell nedenfor). INTELENCE tablett(er) skal tas oralt rett etter et måltid (se pkt. 5.2).

<b>Anbefalt INTELENCE dose for pediatriske pasienter i alderen 6 år til under 18 år</b>		
<b>Vekt</b>	<b>Dose</b>	<b>Tabletter</b>
≥ 16 til < 20 kg	100 mg b.i.d.	fire 25 mg tabletter to ganger daglig eller én 100 mg tablett to ganger daglig

≥ 20 til < 25 kg	125 mg b.i.d.	fem 25 mg tabletter to ganger daglig eller én 100 mg tablett og én 25 mg tablett to ganger daglig
≥ 25 til < 30 kg	150 mg b.i.d.	seks 25 mg tabletter to ganger daglig eller én 100 mg tablett og to 25 mg tabletter to ganger daglig
≥ 30 kg	200 mg b.i.d.	åtte 25 mg tabletter to ganger daglig eller to 100 mg tabletter to ganger daglig eller én 200 mg tablett to ganger daglig

#### Manglende dose

I tilfelle en manglende dose INTELENCE oppdages innen 6 timer etter vanlig doseringstidspunkt, bør pasientene ta den forskrevne dosen rett etter et måltid så fort som mulig og så ta den neste dosen i følge det vanlige doseringsregimet. Hvis dette oppdages senere enn 6 timer etter at dosen vanligvis skal tas bør den manglende dosen ikke tas, og pasienten bør fortsette med det vanlige doseringsregimet.

#### *Eldre pasienter*

Begrenset informasjon er tilgjengelig om bruk av INTELENCE hos pasienter > 65 år (se pkt. 5.2), og det bør derfor utvises forsiktighet i denne populasjonen.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering foreslås hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse A eller B); INTELENCE bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Etravirins farmakokinetikk har ikke vært undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C). INTELENCE er derfor ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrik populasjon (under 6 år)*

Sikkerhet og effekt av INTELENCE hos barn som er < 6 år eller veier mindre enn 16 kg har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### *Graviditet og postpartum*

Basert på begrensede tilgjengelige data kreves ingen dosejustering under graviditet og postpartum (se pkt. 5.2).

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Pasientene bør instrueres om å svelge tablett(e) hel(e) med væske, f.eks. vann. Pasienter som ikke klarer å svelge tablett(e) hel(e) kan løse tablett(e) opp i et glass vann.

For instruksjoner vedrørende oppløsning av dette legemidlet for administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Selv om effektiv viral suppressjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

INTELENCE bør optimalt sett kombineres med andre antiretrovirale midler som er aktive mot pasientens virus (se pkt. 5.1).

Nedsatt virologisk respons overfor etravirin ble observert hos pasienter som hadde virusstammer med 3 eller flere av følgende mutasjoner: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V og G190A/S (se pkt. 5.1).

Nye data vil kunne endre konklusjoner angående relevans av spesielle mutasjoner eller mutasjonsmønstre, og det anbefales at man alltid sjekker med oppdaterte tolkningssystemer for å analysere testresultater om resistens.

For bruk av etravirin sammen med raltegravir eller maraviroc foreligger det ikke andre data enn de som er relatert til legemiddelinteraksjoner (se pkt. 4.5).

#### Alvorlige hud- og hypersensitivitetsreaksjoner

Alvorlige hudbivirkninger er rapportert med INTELENCE; Stevens-Johnson Syndrom og erythema multiforme har vært rapportert i sjeldne tilfeller (< 0,1 %). Behandling med INTELENCE bør avsluttes hvis det utvikles en alvorlig hudreaksjon.

Det foreligger en begrenset mengde kliniske data, og en økt risiko for hudreaksjoner hos pasienter som tidligere har hatt NNRTI relaterte hudreaksjoner kan ikke utelukkes. Forsiktighet bør utvises hos slike pasienter, særlig hos de som har hatt alvorlige legemiddelrelaterte hudreaksjoner.

Tilfeller av alvorlig og noen ganger dødelig hypersensitivitetsyndrom, inkludert DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms/legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer) og TEN (Toksisk Epidermal Nekrolyse), har blitt rapportert ved bruk av INTELENCE (se pkt. 4.8). DRESS-syndromet er karakterisert ved utslett, feber, eosinofili og systemiske reaksjoner (inkludert, men ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett ledsaget av feber, generelt nedsatt allmenntilstand, utmattelse, muskel- eller leddsmerter, blemmer, munnsår, konjunktivitt, hepatitt og eosinofili). Dette oppstår vanligvis etter 3-6 uker og utfallet er bra i de fleste tilfeller etter avsluttet behandling og oppstart av kortikosteroidbehandling.

Pasienter skal instrueres om å søke medisinske råd hvis alvorlig utslett eller hypersensitivitetsreaksjoner oppstår. Pasienter under behandling som diagnostiseres med en hypersensitivitetsreaksjon skal avbytte behandlingen med INTELENCE umiddelbart.

Forsinket avbrudd av behandlingen med INTELENCE etter utbrudd av alvorlig utslett, kan resultere i en livstruende reaksjon.

Pasienter som har stoppet behandlingen på grunn av hypersensitivitetsreaksjoner skal ikke gjenoppta behandling med INTELENCE.

#### Utslett

Utslett er rapportert med INTELENCE. Oftest var utslettene milde til moderate, forekom i andre behandlingsuke, og sjelden etter uke 4. Utslett var oftest selvbegrensende og generelt borte innen 1 til 2 uker ved kontinuerlig behandling. Ved forskrivning av INTELENCE til kvinner, bør forskriveren være klar over at insidensen av utslett var høyere hos kvinner (se pkt. 4.8).

#### Eldre

Det er begrenset erfaring hos eldre pasienter: i fase III studiene fikk 6 pasienter i alderen 65 år eller eldre og 53 pasienter mellom 56 og 64 år INTELENCE. Type og frekvens av bivirkninger hos pasienter > 55 år lignet på de hos yngre pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Graviditet

Grunnet økt eksponering for etravirin under graviditet, bør det utvises forsiktighet hos gravide pasienter som har samtidig behov for andre legemidler eller med komorbiditet som kan øke eksponering for etravirin ytterligere.

### Pasienter med annen samtidig sykdom

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Etravirin metaboliseres og elimineres først og fremst via leveren, og er sterkt bundet til plasmaproteiner. Effekter på grunn av ubundet eksponering kan forventes (er ikke undersøkt), og forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. INTELENCE er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C) og det anbefales ikke brukt hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### *Samtidig infeksjon med HBV (hepatitt B virus) eller HCV (hepatitt C virus)*

Begrenset informasjon er tilgjengelig om pasienter som er infisert med hepatitt B eller C virus i tillegg til HIV, så forsiktighet bør utvises hos disse. Det kan ikke utelukkes at de kan ha høyere nivåer av leverenzymmer.

#### *Vekt og metabolske parametre*

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

### Immunt reaktiveringssyndrom

Hos HIV-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt på det tidspunkt de skal begynne med CART, kan inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og føre til alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner er stort sett observert de første ukene eller månedene etter igangsetting av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jiroveci*. Ethvert symptom på betennelse bør undersøkes og behandling igangsettes om nødvendig.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.8).

### Osteonekrose

Selv om etiologien anses å være multifaktoriell (inkludert bruk av kortikosteroider, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er tilfeller av osteonekrose rapportert særlig hos pasienter med langtkommet HIV-sykdom og/eller langvarig eksponering for CART. Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp hvis de opplever vonde eller stive ledd eller har vanskeligheter med å bevege seg.

### Legemiddelinteraksjoner

Det er ikke anbefalt å kombinere etravirin med tipranavir/ritonavir, på grunn av markert farmakokinetisk interaksjon (76 % reduksjon av etravirin AUC) som kan føre til markant redusert virologisk respons til etravirin.

For ytterligere informasjon om interaksjoner med andre legemidler se pkt. 4.5.

### Laktoseintoleranse og laktasemangel

Hver tablett inneholder 160 mg laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer forbundet med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp-laktasemangel) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Legemidler som påvirker etravirineksponering

Etravirin metaboliseres av CYP3A4, CYP2C9 og CYP2C19 etterfulgt av glukuronidering av metabolittene ved uridindifosfatglukuronosyltransferase (UDPGT). Legemidler som inducerer

CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2C19 kan øke clearance av etravirin, og resultere i lavere plasmakonsentrasjoner av etravirin.

INTELENCE gitt sammen med andre legemidler som er inhibitorer av CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2C19 kan redusere clearance av etravirin og kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av etravirin.

#### Legemidler som påvirkes av bruken av etravirin

Etravirin er en svak CYP3A4-induser. Bruk av INTELENCE sammen med legemidler som primært metaboliseres av CYP3A4 kan resultere i reduserte plasmakonsentrasjoner av slike legemidler, noe som kan forårsake reduserte eller forkortede terapeutiske effekter.

Etravirin er en svak inhibitor av CYP2C9 og CYP2C19. Etravirin er også en svak inhibitor av p-glykoprotein. Samtidig bruk av legemidler som primært metaboliseres av CYP2C9 eller CYP2C19, eller transporteres av p-glykoprotein, kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av slike legemidler, som igjen kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt eller endre deres bivirkingsprofil.

Tabell 1 viser en liste med kjente og teoretiske interaksjoner med utvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler.

#### Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom etravirin og andre legemidler tatt samtidig er presentert i tabell 1 (økning er angitt med “↑”, reduksjon med “↓”, ingen endring som “↔”, ikke gjort som “ND” (Not done), konfidensintervall som “KI”).

<b>Tabell 1: INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER</b>		
<b>Legemiddel etter terapiområde</b>	<b>Effekter på legemidelnivå Minste kvadraters metode Gjennomsnittsratio (90 % KI; 1,00 = Ingen effekt)</b>	<b>Anbefalinger angående samtidig bruk</b>
<b>ANTIINFJEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale legemidler</b>		
<i>NRTI</i>		
Didanosin 400 mg en gang daglig	<u>didanosin</u> AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C <sub>min</sub> ↔ 1,05 (0,93-1,18) C <sub>max</sub> ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Ingen signifikant effekt er observert på farmakokinetikk (FK) parametre for didanosin og etravirin. INTELENCE og didanosin kan brukes uten dosejusteringer.
Tenofovirdisoproksilfu marat 300 mg en gang daglig	<u>tenofovir</u> AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C <sub>min</sub> ↑ 1,19 (1,13-1,26) C <sub>max</sub> ↑ 1,15 (1,04-1,27) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C <sub>min</sub> ↓ 0,82 (0,73-0,91) C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Ingen signifikant effekt er observert på FK parametre for tenofovir og etravirin. INTELENCE og tenofovir kan brukes uten dosejustering.
Andre NRTI	Ikke undersøkt, men ingen interaksjon er forventet basert på den primære renale eliminasjonsruten for andre NRTI (f.eks. abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin).	Etravirin kan brukes sammen med disse NRTI uten dosejustering.

<i>NNRTI</i>		
Efavirenz Nevirapin Ralpivirin	Det å kombinere to NNRTI har ikke vist seg å være gunstig. Samtidig bruk av INTELENCE og efavirenz eller nevirapin kan føre til betydelig nedgang i plasmakonsentrasjonen av etravirin og tap av terapeutisk effekt av INTELENCE. Samtidig bruk av INTELENCE og rilpivirin kan føre til reduksjon i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin og tap av terapeutisk effekt av rilpivirin.	Det er ikke anbefalt å gi INTELENCE sammen med andre NNRTI.
<i>HIV PI – Ikke-boostret (dvs. uten samtidig bruk av lavdose ritonavir)</i>		
Indinavir	Samtidig bruk av INTELENCE og indinavir kan føre til betydelig reduksjon av plasmakonsentrasjonen av indinavir og tap av terapeutisk effekt av indinavir.	Det er ikke anbefalt å gi INTELENCE sammen med indinavir.
Nelfinavir	Ikke undersøkt. INTELENCE forventes å øke plasmakonsentrasjonen av nelfinavir.	Det er ikke anbefalt å gi INTELENCE sammen med nelfinavir.
<i>HIV PI – Boostret (med lavdose ritonavir)</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gang daglig	<u>atazanavir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C <sub>min</sub> ↓ 0,62 (0,55-0,71) C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C <sub>min</sub> ↑ 1,26 (1,12-1,42) C <sub>max</sub> ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE og atazanavir/ritonavir kan brukes uten dosejustering.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig	<u>darunavir</u> AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C <sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,90-1,17) C <sub>max</sub> ↔ 1,11 (1,01-1,22) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C <sub>min</sub> ↓ 0,51 (0,44-0,61) C <sub>max</sub> ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE og darunavir/ritonavir kan brukes uten dosejustering (se også pkt. 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg to ganger daglig	<u>amprenavir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C <sub>min</sub> ↑ 1,77 (1,39-2,25) C <sub>max</sub> ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Det kan være nødvendig med dosereduksjon av amprenavir/ritonavir og fosamprenavir/ritonavir ved samtidig bruk av INTELENCE. Bruk av oral løsning kan vurderes ved dosereduksjon.
Lopinavir/ritonavir (tablett) 400/100 mg to ganger daglig	<u>lopinavir</u> AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C <sub>min</sub> ↓ 0,80 (0,73-0,88) C <sub>max</sub> ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C <sub>min</sub> ↓ 0,55 (0,49-0,62) C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE og lopinavir/ritonavir kan brukes uten dosejusteringer.
Saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg to ganger daglig	<u>saquinavir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C <sub>min</sub> ↓ 0,80 (0,46-1,38) C <sub>max</sub> ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C <sub>min</sub> ↓ 0,71 (0,58-0,87) C <sub>max</sub> ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE og saquinavir/ritonavir kan brukes uten dosejusteringer.



<p>Tipranavir/ritonavir 500/200 mg to ganger daglig</p>	<p><u>tipranavir</u> AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C<sub>min</sub> ↑ 1,24 (0,96-1,59) C<sub>max</sub> ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C<sub>min</sub> ↓ 0,18 (0,13-0,25) C<sub>max</sub> ↓ 0,29 (0,22-0,40)</p>	<p>Det er ikke anbefalt å gi tipranavir/ritonavir sammen med INTELENCE (se pkt. 4.4).</p>
<p><i>CCR5 antagonist</i></p>		
<p>Maraviroc 300 mg to ganger daglig</p> <p>Maraviroc/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg to ganger daglig</p>	<p><u>maraviroc</u> AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C<sub>min</sub> ↓ 0,61 (0,53-0,71) C<sub>max</sub> ↓ 0,40 (0,28-0,57) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C<sub>min</sub> ↔ 1,08 (0,98-1,19) C<sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>maraviroc</u> AUC ↑ 3,10* (2,57-3,74) C<sub>min</sub> ↑ 5,27* (4,51-6,15) C<sub>max</sub> ↑ 1,77* (1,20-2,60) * sammenlignet med maraviroc 150 mg b.i.d.</p>	<p>Den anbefalte dosen for maraviroc kombinert med INTELENCE i nærvær av potente CYP3A hemmere (f.eks. boostret PI) er 150 mg b.i.d. unntatt for fosamprenavir/ritonavir (maraviroc dose 300 mg b.i.d.). Ingen dosejustering er nødvendig for INTELENCE. Se også pkt. 4.4.</p>
<p><i>Fusjonshemmere</i></p>		
<p>Enfuvirtid 90 mg to ganger daglig</p>	<p><u>etravirin</u>* AUC ↔<sup>a</sup> C<sub>0h</sub> ↔<sup>a</sup> Enfuvirtidkonsentrasjoner er ikke undersøkt og ingen effekt forventes. * basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser</p>	<p>Ingen interaksjon forventes for verken INTELENCE eller enfuvirtid når de tas samtidig.</p>
<p><i>Integrashemmere</i></p>		
<p>Dolutegravir 50 mg en gang daglig</p> <p>Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg en gang daglig + 600/100 mg to ganger daglig</p> <p>Dolutegravir + Lopinavir/ritonavir 50 mg en gang daglig + 400/100 mg to ganger daglig</p>	<p><u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C<sub>min</sub> ↓ 0,12 (0,09-0,16) C<sub>max</sub> ↓ 0,48 (0,43-0,54) <u>etravirine</u> AUC ↔<sup>a</sup> C<sub>min</sub> ↔<sup>a</sup> C<sub>max</sub> ↔<sup>a</sup> <u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C<sub>min</sub> ↓ 0,63 (0,52-0,77) C<sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>etravirine</u> AUC ↔<sup>a</sup> C<sub>min</sub> ↔<sup>a</sup> C<sub>max</sub> ↔<sup>a</sup> <u>dolutegravir</u> AUC ↔ 1,11(1,02-1,20) C<sub>min</sub> ↑ 1,28 (1,13-1,45) C<sub>max</sub> ↔ 1,07 (1,02-1,13) <u>etravirin</u> AUC ↔<sup>a</sup> C<sub>min</sub> ↔<sup>a</sup> C<sub>max</sub> ↔<sup>a</sup></p>	<p>Etravirin reduserte dolutegravirs plasmakonsentrasjon signifikant. Etravirins effekt på dolutegravirs plasmakonsentrasjon ble redusert ved samtidig bruk av darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir, og forventes å bli redusert av atazanavir/ritonavir.</p> <p>INTELENCE bør kun brukes sammen med dolutegravir dersom det gis samtidig med atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir. Denne kombinasjonen kan brukes uten dosejustering.</p>

Raltegravir 400 mg to ganger daglig	<u>raltegravir</u> AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C <sub>min</sub> ↓ 0,66 (0,34-1,26) C <sub>max</sub> ↓ 0,89 (0,68-1,15) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C <sub>min</sub> ↔ 1,17 (1,10-1,26) C <sub>max</sub> ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE og raltegravir kan brukes sammen uten dosejusteringer.
<b>ANTIARYTMIKA</b>		
Digoksin 0,5 mg enkeltdose	<u>digoksin</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE og digoksin kan brukes sammen uten dosejusteringer. Det er anbefalt å følge digoksinnivåer nøye når digoksin kombineres med INTELENCE.
Amiodaron Bepriidil Disopyramid Flekainid Lidokain (systemisk) Meksiletin Propafenon Kinidin	Ikke undersøkt. INTELENCE forventes å redusere plasmakonsentrasjoner av disse antiarytmika.	Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av INTELENCE og antiarytmika og hvis terapeutiske konsentrasjoner er tilgjengelige bør de monitoreres.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Azitromycin	Ikke undersøkt. Basert på galleeliminering av azitromycin, forventes ingen legemiddelinteraksjoner mellom azitromycin og INTELENCE.	INTELENCE og azitromycin kan brukes uten dosejusteringer.
Klaritromycin 500 mg to ganger daglig	<u>klaritromycin</u> AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) C <sub>min</sub> ↓ 0,47 (0,38-0,57) C <sub>max</sub> ↓ 0,66 (0,57-0,77) <u>14-OH-klaritromycin</u> AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C <sub>min</sub> ↔ 1,05 (0,90-1,22) C <sub>max</sub> ↑ 1,33 (1,13-1,56) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C <sub>min</sub> ↑ 1,46 (1,36-1,58) C <sub>max</sub> ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Etravirin reduserte eksponeringen av klaritromycin; men konsentrasjoner av den aktive metabolitten, 14-OH-klaritromycin var økt. Fordi 14-OH-klaritromycin har redusert aktivitet mot <i>Mycobacterium avium</i> kompleks (MAC), kan samlet aktivitet mot dette patogenet muligens være endret; derfor bør alternativer til klaritromycin vurderes for behandling av MAC.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
Warfarin	Ikke undersøkt. INTELENCE forventes å øke plasmakonsentrasjoner av warfarin.	Det er anbefalt at den internasjonale normaliserte ratio (INR) monitoreres når warfarin kombineres med INTELENCE.
<b>ANTIPILEPTIKA</b>		
Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Ikke undersøkt. Karbamazepin, fenobarbital og fenytoin forventes å redusere plasmakonsentrasjoner av etravirin.	Kombinasjonen anbefales ikke.

<b>ANTIFUNGALE MIDLER</b>		
Flukonazol 200 mg en gang om morgenen	<u>flukonazol</u> AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C <sub>min</sub> ↔ 0,91 (0,84-0,98) C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-1,00) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C <sub>min</sub> ↑ 2,09 (1,90-2,31) C <sub>max</sub> ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE og flukonazol kan brukes uten dosejustering.
Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol	Ikke undersøkt. <u>Posakonazol</u> , en potent CYP3A4-hemmer, kan øke plasmakonsentrasjonene av etravirin. <u>Itrakonazol</u> og <u>ketokonazol</u> er potente hemmere så vel som substrater for CYP3A4. Samtidig systemisk bruk av itraconazol eller ketokonazol og INTELENCE kan øke plasmakonsentrasjonene av etravirin. Samtidig kan plasmakonsentrasjonene av itraconazol eller ketokonazol reduseres av INTELENCE.	INTELENCE og disse antifungale midlene kan brukes sammen uten dosejusteringer.
Vorikonazol 200 mg to ganger daglig	<u>vorikonazol</u> AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C <sub>min</sub> ↑ 1,23 (0,87-1,75) C <sub>max</sub> ↓ 0,95 (0,75-1,21) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C <sub>min</sub> ↑ 1,52 (1,41-1,64) C <sub>max</sub> ↑ 1,26 (1,16-1,38)	INTELENCE og vorikonazol kan brukes uten dosejustering.
<b>ANTIMALARIAMIDLER</b>		
Artemeter/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 doser etter 0, 8, 24, 36, 48 og 60 timer	<u>artemeter</u> AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C <sub>min</sub> ↓ 0,82 (0,67-1,01) C <sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,55-0,94) <u>dihydroartemisinin</u> AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C <sub>min</sub> ↓ 0,83 (0,71-0,97) C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,71-0,99) <u>lumefantrin</u> AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C <sub>min</sub> ↔ 0,97 (0,83-1,15) C <sub>max</sub> ↔ 1,07 (0,94-1,23) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C <sub>min</sub> ↔ 1,08 (1,04-1,14) C <sub>max</sub> ↔ 1,11 (1,06-1,17)	Antimalariarensen bør følges nøye ved samtidig administrering av INTELENCE og artemeter/lumefantrin, siden en vesentlig reduksjon i eksponering overfor artemeter og/eller dets aktive metabolitt, dihydroartemisinin, kan føre til en redusert antimalariaeffekt. Ingen dosejustering behøves for INTELENCE.
<b>ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER</b>		
Rifampicin Rifapentin	Ikke undersøkt. Rifampicin og rifapentin er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av etravirin. INTELENCE bør brukes i kombinasjon med en boostret proteasehemmer (PI). Rifampicin er kontraindisert i kombinasjon med boostrede PI.	Kombinasjonen anbefales ikke.

Rifabutin 300 mg en gang daglig	I kombinasjon med en boostret PI: Ingen interaksjonsstudie har vært gjennomført. Basert på historiske data kan det forventes en avtagende eksponering av etravirin, mens derimot en økning i rifabutineksponeringen og spesielt av 25-O-desacetyl-rifabutin kan forventes.  Ikke i kombinasjon med en boostret PI (utenfor den anbefalte indikasjonen til etravirin): <u>rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C <sub>min</sub> ↓ 0,76 (0,66-0,87) C <sub>max</sub> ↓ 0,90 (0,78-1,03) <u>25-O-desacetyl-rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C <sub>min</sub> ↓ 0,78 (0,70-0,87) C <sub>max</sub> ↓ 0,85 (0,72-1,00) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C <sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,56-0,74) C <sub>max</sub> ↓ 0,63 (0,53-0,74)	Kombinasjonen av INTELENCE med en boostret PI og rifabutin bør brukes med forsiktighet p.g.a. risikoen for redusert eksponering overfor etravirin og risikoen for en økning av rifabutin og 25-O-desacetyl-rifabutin eksponeringen. Tett monitorering av virologisk respons og rifabutinrelaterte bivirkninger er anbefalt. Vennligst se produktinformasjonen for den samtidig boostrede PI for hvilken dosejustering av rifabutin som skal brukes.
<b>BENZODIAZEPINER</b>		
Diazepam	Ikke undersøkt. Etravirin forventes å øke plasma- konsentrasjonen av diazepam.	Alternativer til diazepam bør vurderes.
<b>KORTIKOSTEROIDER</b>		
Deksametason (systemisk)	Ikke undersøkt. Deksametason forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av etravirin	Systemisk deksametason bør brukes med forsiktighet eller alternativer bør vurderes, særlig ved langvarig bruk.
<b>ØSTROGENBASERTE PREVENSJONSMIDLER</b>		
Etinylestradiol 0,035 mg en gang daglig Noretindron 1 mg en gang daglig	<u>etinylestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C <sub>min</sub> ↔ 1,09 (1,01-1,18) C <sub>max</sub> ↑ 1,33 (1,21-1,46) <u>noretindron</u> AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C <sub>min</sub> ↓ 0,78 (0,68-0,90) C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,98-1,12) <u>etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Kombinasjonen av østrogen- og/eller progesteronbaserte prevensjonsmidler og INTELENCE kan brukes uten dosejustering.
<b>HEPATITT C-VIRUS (HCV) DIREKTEVIRKENDE ANTIVIRALE MIDLER</b>		
Ribavirin	Ikke undersøkt, men den renale eliminasjonen av ribavirin gir ikke grunn til å forvente interaksjon.	Kombinasjonen av INTELENCE og ribavirin kan brukes uten dosejusteringer.

Boceprevir Boceprevir 800 mg 3 ganger daglig + etravirin 200 mg hver 12. time	<u>boceprevir</u> AUC ↑ 1,10 (0,94-1,28) C <sub>max</sub> ↑ 1,10 (0,94-1,29) C <sub>min</sub> ↓ 0,88 (0,66-1,17) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,77 (0,66-0,91) C <sub>max</sub> ↓ 0,76 (0,68-0,85) C <sub>min</sub> ↓ 0,71 (0,54-0,95)	Klinisk signifikans av reduksjoner i etravirins farmakokinetiske parametre og boceprevirs C <sub>min</sub> i forbindelse med kombinasjonsbehandling med HIV-antiretrovirale legemidler som også påvirker farmakokinetikken til etravirin og/eller boceprevir, har ikke blitt undersøkt direkte. Økt klinisk og laboratoriebasert monitorering av HIV- og HCV-suppresjon anbefales.
Telaprevir 750 mg hver 8. time	<u>telaprevir</u> AUC ↓ 0,84 (0,71-0,98) C <sub>max</sub> ↓ 0,90 (0,79-1,02) C <sub>min</sub> ↓ 0,75 (0,61-0,92) <u>etravirin</u> AUC ↔ 0,94 (0,85-1,04) C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,84-1,03) C <sub>min</sub> ↔ 0,97 (0,86-1,10)	Kombinasjonen av INTELENCE og telaprevir kan brukes uten dosejustering.
<b>NATURLEGEMIDLER</b>		
Johannesurt ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ikke undersøkt. Johannesurt forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av etravirin.	Kombinasjonen anbefales ikke.
<b>HMG COA-REDUKTASEHEMMERE</b>		
Atorvastatin 40 mg en gang daglig	<u>atorvastatin</u> AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-OH-atorvastatin</u> AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C <sub>min</sub> ↔ 1,10 (1,02-1,19) C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,93-1,02)	INTELENCE kan gis sammen med atorvastatin uten dosejusteringer, men dosen av atorvastatin må kanskje endres basert på klinisk respons.
Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Ikke undersøkt. Ingen interaksjon mellom <u>pravastatin</u> og INTELENCE forventes. <u>Lovastatin</u> , <u>rosuvastatin</u> og <u>simvastatin</u> er CYP3A4-substrater som gitt samtidig med INTELENCE kan resultere i lavere plasmakonsentrasjoner av HMG CoA-reduktasehemmer. <u>Fluvastatin</u> og <u>rosuvastatin</u> metaboliseres av CYP2C9 og gitt samtidig med INTELENCE kan det føre til høyere plasmakonsentrasjoner av HMG CoA-reduktasehemmeren.	Dosejustering for disse HMG CoA-reduktasehemmerne kan være nødvendig.
<b>H<sub>2</sub>-RESEPTORANTAGONISTER</b>		
Ranitidin 150 mg to ganger daglig	<u>etravirin</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE kan gis samtidig med H <sub>2</sub> -reseptorantagonister uten dosejusteringer.

<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus	Ikke undersøkt. Etravirin forventes å redusere plasmakonsentrasjonene av ciklosporin, sirolimus og takrolimus.	Samtidig bruk av systemiske immunsuppressiva bør gjøres med forsiktighet fordi plasmakonsentrasjoner av ciklosporin, sirolimus og takrolimus kan påvirkes når de gis samtidig med INTELENCE.
<b>NARKOTISKE ANALGETIKA</b>		
Metadon individuell dosering fra 60 mg til 130 mg en gang daglig	<u>R(-) metadon</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C <sub>min</sub> ↔ 1,10 (1,02-1,19) C <sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,96-1,09) <u>S(+)</u> metadon AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C <sub>min</sub> ↔ 0,89 (0,81-0,98) C <sub>max</sub> ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Ingen endringer i metadon-dosering var nødvendig basert på klinisk status i løpet av eller etter perioden med samtidig bruk av INTELENCE.
<b>FOSFODIESTERASE, TYPE 5 (PDE-5)-HEMMERE</b>		
Sildenafil 50 mg enkelt dose Tadalafil Vardenafil	<u>sildenafil</u> AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-desmetyl-sildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Samtidig bruk av PDE-5-hemmere og INTELENCE kan kreve dosejustering av PDE-5 hemmeren for å få ønsket klinisk effekt.
<b>BLODPLATEAGGREGASJONHEMMERE</b>		
Klopidogrel	<i>In vitro</i> data viser at etravirin har hemmende effekt på CYP2C19. Det er derfor mulig at etravirin kan hemme metabolismen av klopidogrel til dennes aktive metabolitt ved slik hemming av CYP2C19 <i>in vivo</i> . Klinisk relevans for denne interaksjonen har ikke blitt vist.	Som forsiktighetsregel anbefales ikke samtidig bruk av etravirin og klopidogrel.
<b>PROTONPUMPEHEMMERE</b>		
Omeprazol 40 mg en gang daglig	<u>etravirin</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE kan tas sammen med protonpumpehemmere uten dosejusteringer.
<b>SELEKTIVE SEROTONIN REOPPTAKHEMMERE (SSRI)</b>		
Paroksetin 20 mg en gang daglig	<u>paroksetin</u> AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C <sub>min</sub> ↓ 0,87 (0,75-1,02) C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,95-1,20) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,98-1,17) C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE kan tas sammen med paroksetin uten dosejusteringer.

<sup>a</sup> Sammenligning basert på historisk kontroll

Merknad: I legemiddelinteraksjonsstudier ble det brukt ulike formuleringer og/eller doser av etravirin som førte til lignende eksponering og derfor er interaksjoner som er relevante for én formulering også relevant for den andre.

### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Som en generell regel, når det bestemmes å bruke antiretrovirale midler til å behandle HIV-infeksjon hos gravide kvinner, og dermed redusere risikoen for vertikal overføring av HIV til den nyfødte, bør data fra dyreforsøk samt klinisk erfaring hos gravide kvinner tas med i betraktningen ved vurdering av sikkerheten for fosteret.

Overføring via placenta er observert i drektige rotter, men det er ikke kjent om placentaoverføring av INTELENCE også kan forekomme hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Basert på data fra dyrestudier er det lite trolig at det er noen risiko for misdannelser hos mennesker. De kliniske dataene gir ikke grunnlag for bekymringer vedrørende sikkerheten, men de er svært begrensede.

### Amming

Det er ikke kjent om etravirin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Som en generell regel for å forhindre overføring av HIV, anbefales det at HIV-infiserte kvinner ikke under noen omstendighet ammer sine barn.

### Fertilitet

Ingen fertilitetsdata fra mennesker er tilgjengelige for etravirin. Det var ingen effekt på parring eller fertilitet hos rotter som ble behandlet med etravirin (se pkt. 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

INTELENCE har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som søvnighet og svimmelhet er rapportert med samme insidens hos pasienter behandlet med INTELENCE som for placebo (se pkt. 4.8). Det foreligger ingen bevis på at INTELENCE kan endre pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner, men bivirkningsprofilen bør tas i betraktning.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsvurderingen er basert på alle data fra 1 203 pasienter i de placebokontrollerte fase III studiene DUET-1 og DUET-2 hos voksne HIV-1-infiserte pasienter som tidligere er behandlet med antiretrovirale midler; 599 av dem fikk INTELENCE (200 mg to ganger daglig) (se pkt. 5.1). I disse sammenslåtte studiene var median eksponeringstid 52,3 uker for pasientene i INTELENCE-gruppen.

De hyppigst rapporterte bivirkningene (insidens  $\geq 10$  % i INTELENCE-gruppen) av alle intensiteter som forekom i fase III studiene i var utslett (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 hodepine (10,9 % i INTELENCE-gruppen versus 12,7 % i placebogruppen). Frekvensen for frafall på grunn av bivirkninger var 7,2 % hos pasientene som fikk INTELENCE og 5,6 % hos de som fikk placebo. Den vanligste bivirkningen som førte til frafall var utslett (2,2 % i INTELENCE-gruppen versus 0 % i placebogruppen).

Utslett var oftest milde til moderate, generelt makulært til makulopapulært eller erytematøst, forekom oftest i den andre behandlingsuken, og forekom sjelden etter uke 4. Utslettet var oftest selvbegrensende, og var som regel over innen 1 til 2 uker ved kontinuerlig behandling (se pkt. 4.4). Frekvensen av utslett var høyere hos kvinner enn hos menn i INTELENCE-gruppen i DUET studiene (utslett  $\geq$  grad 2 ble rapportert hos 9/60 [15,0 %] kvinner og 51/539 [9,5 %] menn, og seponering som følge av utslett ble rapportert hos 3/60 [5,0 %] kvinner og 10/539 [1,9 %] menn) (se pkt. 4.4). Det var ingen kjønnsforskjeller med hensyn til alvorlighetsgrad eller avbrutt behandling på grunn av utslett. Det foreligger imidlertid begrenset mengde kliniske data, og en økt risiko for hudreaksjoner hos pasienter med tidligere NNRTI-assosierte hudreaksjoner kan ikke utelukkes (se pkt. 4.4).

### Oversikt over bivirkninger i tabellform

Rapporter om bivirkninger av moderat eller sterkere intensitet ( $\geq$  grad 2) hos pasienter behandlet med INTELENCE er oppsummert i tabell 2 (bakgrunnsregimer betegnes som "BR"). Unormale laboratorieverdier som anses å være bivirkninger er beskrevet i et avsnitt i tabell 2. Bivirkningene er presentert etter organklassesystem og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er beskrevet som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ). Sjeldne og svært sjeldne bivirkninger kan ikke detekteres på grunn av antallet pasienter som var inkludert i DUET-studiene.

<b>Tabell 2: DUET-1 og DUET-2 studiene</b>		
<b>Organklassesystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger (INTELENCE + BR versus Placebo + BR)</b>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	vanlige	trombocytopeni (1,3 % vs 1,5 %), anemi (4,0 % vs 3,8 %)
Forstyrrelser i immunsystemet	mindre vanlige	immunt rekonstitueringssyndrom (0,2 % vs 0,3 %), overfølsomhet overfor legemidler (0,8 % vs 1,2 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	vanlige	diabetes mellitus (1,3 % vs 0,2 %), hyperglykemi (1,5 % vs 0,7 %), hyperkolesterolemi (4,3 % vs 3,6 %), hypertriglyseridemi (6,3 % vs 4,3 %), hyperlipidemi (2,5 % vs 1,3 %)
	mindre vanlige	anoreksi (0,8 % vs 1,5 %), dyslipidemi (0,8 % vs 0,3 %)
Psykiatriske lidelser	vanlige	angst (1,7 % vs 2,6 %), søvnløshet (2,7 % vs 2,8 %)
	mindre vanlige	forvirringstilstand (0,2 % vs 0,2 %), desorientering (0,2 % vs 0,3 %), mareritt (0,2 % vs 0,2 %), søvnforstyrrelser (0,5 % vs 0,5 %), nervøsitet (0,2 % vs 0,3 %), unormale drømmer (0,2 % vs 0,2 %)
Nevrologiske sykdommer	vanlige	perifer nevropati (3,8 % vs 2,0 %), hodepine (3,0 % vs 4,5 %)
	mindre vanlige	epileptisk anfall (0,5 % vs 0,7 %), synkope (0,3 % vs 0,3 %), amnesi (0,3 % vs 0,5 %), skjelvninger (tremor) (0,2 % vs 0,3 %), somnolens (0,7 % vs 0,5 %), parestesi (0,7 % vs 0,7 %), hypoestesi (0,5 % vs 0,2 %), forlenget søvn (hypersomnia) (0,2 % vs 0 %), oppmerksomhetsforstyrrelser (0,2 % vs 0,2 %)
Øyesykdommer	mindre vanlige	tåkesyn (0,7 % vs 0 %)
Sykdommer i øre og labyrint	mindre vanlige	svimmelhet (vertigo) (0,2 % vs 0,5 %)
Hjertesykdommer	vanlige	myokardinfarkt (1,3 % vs 0,3 %)
	mindre vanlige	atrieflimmer (0,2 % vs 0,2 %), hjertekrampe (angina pectoris) (0,5 % vs 0,3 %)
Karsykdommer	vanlige	hypertensjon (3,2 % vs 2,5 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	mindre vanlige	bronkospasmer (0,2 % vs 0 %), anstrengelsesrelatert dyspné (0,5 % vs 0,5 %)
Gastrointestinale sykdommer	vanlige	gastroøsofagal reflukssykdom (1,8 % vs 1,0 %), diaré (7,0 % vs 11,3 %), oppkast (2,8 % vs 2,8 %), kvalme (5,2 % vs 4,8 %), abdominalsmerter (3,5 % vs 3,1 %), flatulens (1,5 % vs 1,0 %), gastritt (1,5 % vs 1,0 %)
	mindre vanlige	pankreatitt (0,7 % vs 0,3 %), blodig oppkast (0,2 % vs 0 %), stomatitt (0,2 % vs 0,2 %), forstoppelse (0,3 % vs 0,5 %), abdominal distensjon (0,7 % vs 1,0 %), munntørrehet (0,3 % vs 0 %), oppkastfønnelemser (0,2 % vs 0 %)



Sykdommer i lever og galleveier	mindre vanlige	hepatitt (0,2 % vs 0,3 %), hepatisk steatose (0,3 % vs 0 %), cytolytisk hepatitt (0,3 % vs 0 %), hepatomegali (0,5 vs 0,2 %)
Hud- og underhudssykdommer	svært vanlige	utslett (10,0 % vs 3,5 %)
	vanlige	nattesvette (1,0 % vs 1,0 %)
	mindre vanlige	opp hovnet ansikt (0,3 % vs 0 %), økt svetting (hyperhidrose) (0,5 % vs 0,2 %), prurigo (0,7 % vs 0,5 %), tørr hud (0,3 % vs 0,2 %)
Sykdommer i nyre og urinveier	vanlige	nyresvikt (2,7 % vs 2,0 %)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	mindre vanlige	gynekomasti (0,2 % vs 0 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	vanlige	utmattelse (fatigue) (3,5 % vs 4,6 %)
	mindre vanlige	sløvheter (0,2 % vs 0 %)

Andre bivirkninger av minst moderat intensitet observert i andre studier var angionevrotisk ødem, erytema multiforme og hemoragisk slag, hvorav ingen var rapportert hos flere enn 0,5 % av pasientene. Stevens-Johnson Syndrom (sjelden; < 0,1 %) og toksisk epidermal nekrolyse (svært sjeldent; < 0,01 %) er rapportert i løpet av den kliniske utviklingen av INTELENCE.

#### *Unormale laboratoriefunn*

Behandlingsutløste unormale laboratoriefunn (grad 3 eller 4) kategorisert som bivirkninger og rapportert hos  $\geq 2$  % av pasientene i henholdsvis INTELENCE-gruppen vs placebogruppen var økninger i amylase (8,9 % vs 9,4 %), kreatinin (2,0 % vs 1,7 %), lipase (3,4 % vs 2,6 %), total kolesterol (8,1 % vs 5,3 %), lipoprotein med lav tetthet (LDL) (7,2 % vs 6,6 %), triglyserider (9,2 % vs 5,8 %), glukose (3,5 % vs 2,4 %), alanin aminotransferase (ALAT) (3,7 % vs 2,0 %), aspartataminotransferase (ASAT) (3,2 % vs 2,0 %) og reduksjon av nøytrofile (5,0 % vs 7,4 %) og antall hvite blodlegemer (2,0 % vs 4,3 %).

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

##### *Metabolske parametre*

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

##### *Immunt rekonstitueringssyndrom*

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved igangsetting av kombinert antiretroviral behandling (CART) kan det oppstå en betennelsesreaksjon mot asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

##### *Osteonekrose*

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med kjente risikofaktorer, langtkommet HIV-sykdom eller langvarig kombinert antiretroviral terapi. Frekvensen av dette er ukjent (se pkt. 4.4).

#### Pediatrik populasjon (6 år til under 18 år)

Sikkerhetsvurderingen hos barn og ungdom er basert på uke 48 analyser i den enarmede fase II PIANO-studien hvor 101 HIV-1-infiserte pediatrike pasienter i alderen 6 år til under 18 år som veide minst 16 kg og tidligere var behandlet med antiretrovirale midler, fikk INTELENCE i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 5.1). Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos pediatrike pasienter var sammenlignbar med det som ses hos voksne. Utslett ble rapportert hyppigere hos kvinnelige forsøkspersoner enn hos mannlige forsøkspersoner (utslett  $\geq$  grad 2 ble rapportert hos 13/64 [20,3 %] kvinner og 2/37 [5,4 %] menn, og seponering som følge av utslett ble rapportert hos 4/64 [6,3 %] kvinner og 0/37 [0 %] menn) (se pkt. 4.4). Utslettet var oftest mildt til moderat, makulært/papulært og forekom i den andre behandlingsuken. Utslettet var oftest selvbegrensende, og gikk som regel over innen 1 uke ved kontinuerlig behandling.

### Andre spesielle populasjoner

#### *Pasienter med samtidig hepatitt B og/eller hepatitt C virusinfeksjon*

I den sammenslåtte analysen av DUET-1 og DUET-2, var det en tendens til at insidensen av leverrelaterte hendelser var høyere hos pasienter med flere infeksjoner behandlet med INTELENCE sammenlignet med pasienter med flere infeksjoner i placebogruppen. INTELENCE bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se også pkt. 4.4 og 5.2).

### Bivirkninger identifisert etter markedsføring av INTELENCE

Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert DRESS, er rapportert ved bruk av INTELENCE. Disse hypersensitivitetsreaksjonene var karakterisert av utslett, feber og involverer noen ganger organer (inkludert, men ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett ledsaget av feber, generelt nedsatt allmenntilstand, utmattelse, muskel- eller leddsmerter, blemmer, munnsår, konjunktivitt, hepatitt og eosinofili) (se pkt. 4.4).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det foreligger ingen data vedrørende symptomatisk overdosering med INTELENCE, men det er mulig at de hyppigste bivirkningene av INTELENCE, dvs. utslett, diaré, kvalme og hodepine, vil være de vanligst registrerte symptomene. Det finnes ingen spesifikk antidot ved overdosering med INTELENCE. Behandling av overdose med INTELENCE består av generelle støttetiltak som monitorering av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Hvis indisert kan eliminasjon av uabsorbert aktiv substans oppnås ved emese. Aktivt kull kan også brukes for å fjerne uabsorbert aktiv substans. Pga. etravirins sterke proteinbinding er det usannsynlig at dialyse kan fjerne den aktive substansen betydelig.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere, ATC kode: J05AG04.

#### Virkningsmekanisme

Etravirin er en NNRTI av humant immunsviktvirus type 1 (HIV-1). Etravirin binder seg direkte til reverstranskriptase (RT) og blokkerer de RNA-avhengige og DNA-avhengige DNA-polymeraseaktivitetene ved å bryte en forbindelse på enzymets katalytiske punkt.

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Etravirin viser aktivitet mot villtype HIV-1 i T-cellelinjer og primære celler med median EC<sub>50</sub> verdier fra 0,9 til 5,5 nM. Etravirin viser aktivitet mot HIV-1 gruppe M (subtyper A, B, C, D, E, F og G) med EC<sub>50</sub> verdier fra 0,3 til 1,7 nM og mot HIV-1 gruppe O primærisolater med EC<sub>50</sub> verdier fra 11,5 til 21,7 nM. I mangel på kliniske data anbefales ikke behandling av HIV-2-infeksjon med etravirin, selv om etravirin viser *in vitro* aktivitet mot villtype HIV-2 med median EC<sub>50</sub> verdier fra 5,7 til 7,2 µM. Etravirin opprettholder aktivitet mot HIV-1-virusstammer resistente mot nukleosid reverstranskriptase- og/eller proteasehemmere. I tillegg viser etravirin en foldendring (FC) i EC<sub>50</sub> ≤ 3 mot 60 % av 6171 NNRTI-resistente kliniske isolater.

### Resistens

Effekten av etravirin i relasjon til NNRTI-resistens ved baseline er hovedsakelig analysert med etravirin i kombinasjon med darunavir/ritonavir (DUET-1 og DUET-2). Boostrede proteasehemmere, som darunavir/ritonavir, viser en høyere barriere for resistens sammenlignet med andre klasser av antiretrovirale legemidler. Brytningspunktene for redusert effekt av etravirin (> 2 etravirinassosierte mutasjoner ved baseline, se punktet for kliniske resultater) sees når etravirin er gitt i kombinasjon med en boostret proteasehemmer. Dette brytningspunktet kan være lavere ved antiretroviral kombinasjonsterapi som ikke inkluderer en boostret proteasehemmer.

De mutasjonene som utviklet seg oftest hos pasienter med virologisk svikt overfor regimet som inneholdt INTELENCE i fase III studiene DUET-1 og DUET-2 var V108I, V179F, V179I, Y181C og Y181I. Disse oppsto vanligvis på bakgrunn av mange andre NNRTI-resistensassosierte mutasjoner (RAM). I alle de andre studiene utført med INTELENCE hos HIV-1-infiserte pasienter oppsto de følgende mutasjonene vanligvis: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C og H221Y.

### Kryssresistens

Etter virologisk svikt av et regime som inneholder etravirin er det ikke anbefalt å behandle pasientene med efavirenz og/eller nevirapin.

### Klinisk effekt og sikkerhet

*Voksne pasienter som har fått behandling tidligere*

#### Pivotale studier

Effektdokumentasjon for INTELENCE er basert på 48-ukers data fra to fase III studier, DUET-1 og DUET-2. Disse studiene hadde identisk design og effekten av INTELENCE var tilsvarende i de to studiene. Resultatene under er sammenslåtte data fra de to studiene.

#### Studiekarakteristika

- Design: randomisert (1:1), dobbeltblind, placebokontrollert
- Behandling: INTELENCE vs placebo, i tillegg til et bakgrunnsregime som inneholdt darunavir/ritonavir (DRV/r), utprøvd valgte N(t)RTI og valgfri bruk av enfuvirtid (ENF).
- Hovedinklusionskriterier:
  - HIV-1 plasma virusnivå > 5000 HIV-1 RNA kopier/ml ved screening
  - 1 eller flere NNRTI resistensassosierte mutasjoner (RAM) ved screening eller fra tidligere genotypiske analyser (dvs. ”arkivert” (archived) resistens)
  - 3 eller flere primære PI- mutasjoner ved screening
  - På et stabilt antiretroviralt regime i minst 8 uker
- Stratifisering: Randomisering var stratifisert ved tiltenkt bruk av ENF i BR, tidligere bruk av darunavir og virusnivå ved screening.
- Virologisk respons var definert som oppnådd bekreftet ikke detekterbart virusnivå (< 50 HIV-1 RNA kopier/ml)

#### Sammendrag av effektresultater

<b>Tabell 3: DUET-1 og DUET-2 48-ukers sammenslåtte data</b>			
	INTELENCE + BR N=599	Placebo + BR N=604	Behandlingsforskjell (95 % KI)
<i>Baselinekarakteristika</i>			
Median plasma HIV-1 RNA	4,8 log <sub>10</sub> kopier/ml	4,8 log <sub>10</sub> kopier/ml	
Median CD4 celltall	99 x 10 <sup>6</sup> celler/l	109 x 10 <sup>6</sup> celler/l	
<i>Resultater</i>			
Bekreftet ikke-detekterbart virusnivå (< 50 HIV-1 RNA kopier/ml) <sup>a</sup> n (%)			

Totalt	363 (60,6 %)	240 (39,7 %)	20,9 % (15,3 %; 26,4 %) <sup>d</sup>
<i>De Novo</i> ENF	109 (71,2 %)	93 (58,5 %)	12,8 % (2,3 %; 23,2 %) <sup>f</sup>
Ikke <i>de novo</i> ENF	254 (57,0 %)	147 (33,0 %)	23,9 % (17,6 %; 30,3 %) <sup>f</sup>
< 400 HIV-1 RNA kopier/ml <sup>a</sup> n (%)	428 (71,5 %)	286 (47,4 %)	24,1 % (18,7 %; 29,5 %) <sup>d</sup>
HIV-1 RNA log <sub>10</sub> gjennomsnittlig endring fra baseline (log <sub>10</sub> kopier/ml) <sup>b</sup>	-2,25	-1.49	-0,6 (-0,8; -0,5) <sup>c</sup>
CD4 celledtall gjennomsnittlig endring fra baseline (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) <sup>c</sup>
Sykdom forbundet med AIDS og/eller død n (%)	35 (5,8 %)	59 (9,8 %)	-3,9 % (-6,9 %; -0,9 %) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Imputasjoner ifølge TLOVR algoritmen (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response; tid til tap av virologisk respons)

<sup>b</sup> En som ikke fullfører er mislykket; dvs. non-completer is failure (NC = F) imputasjon

<sup>c</sup> Behandlingsforskjeller er basert på minste kvadraters metode fra en ANCOVA modell som inkluderer stratifiseringsfaktorer. P-verdi < 0,0001 for gjennomsnittlig reduksjon av HIV-1 RNA; P-verdi = 0,0006 for gjennomsnittlig endring av CD4 celledtall

<sup>d</sup> Konfidensintervall rundt observerte forskjeller i responsrater; P-verdi < 0,0001 fra logistisk regresjonsmodell, inkludert stratifiseringsfaktorer

<sup>e</sup> Konfidensintervall rundt observerte forskjeller i responsrater; P-verdi = 0,0408

<sup>f</sup> Konfidensintervall rundt observerte forskjeller i responsrater; P-verdi fra CHM test som kontrollerer for stratifiseringsfaktorer = 0,0199 for *de novo*, og < 0,0001 for ikke *de novo*.

På grunn av en signifikant interaksjonseffekt mellom behandling og ENF, ble primæranalysen gjort for 2 ENF strata (pasienter som brukte ENF om igjen eller ikke brukte ENF versus pasienter som brukte ENF *de novo*). Resultater fra sammenslåtte data fra DUET-1 og DUET-2 ved 48 uker, viste at INTELENCE-gruppen var overlegen placebogruppen uavhengig om ENF var brukt *de novo* (p=0,0199) eller ikke (p=0,0001). Resultater fra denne analysen (uke 48 data) ved ENF stratum er vist i tabell 3.

Signifikant færre pasienter i INTELENCE-gruppen nådde et klinisk endepunkt (AIDS-definert sykdom og/eller død) sammenlignet med placebogruppen (p=0,0408).

En subgruppeanalyse av den virologiske responsen (definert som virusnivå < 50 HIV-1 RNA-kopier/ml) ved uke 48 ved baseline virusnivå og baseline CD4 tall (sammenslåtte DUET data) er presentert i tabell 4.

Tabell 4: DUET-1 og DUET-2 sammenslåtte data		
Subgrupper	Andel pasienter med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml uke 48	
	INTELENCE + BR N=599	Placebo + BR N=604
Baseline HIV-1 RNA < 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 %

Baseline CD4 tall (x 10 <sup>6</sup> /l)		
< 50	45,1 %	21,5 %
≥ 50 og < 200	65,4 %	47,6 %
≥ 200 og < 350	73,9 %	52,0 %
≥ 350	72,4 %	50,8 %

Merknad: Erstatning av manglende data (imputasjon) i følge TLOVR algoritmen (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response; tid til tap av virologisk respons)]

#### Baseline genotype eller fenotype og virologisk utfallsanalyse

I DUET-1 og DUET-2 var nærvær av 3 eller flere av de følgende mutasjonene ved baseline: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A og G190S, (INTELENCE RAM) forbundet med en redusert virologisk respons overfor INTELENCE (se tabell 5). Disse individuelle mutasjonene forekom i nærvær av andre NNRTI RAM. V179F forekom aldri uten Y181C.

Nye data vil kunne endre konklusjoner angående relevans av spesielle mutasjoner eller mutasjonsmønstre, og det anbefales at man alltid sjekker med oppdaterte tolkningssystemer for å analysere testresultater om resistens.

<b>Tabell 5: Andel pasienter med &lt; 50 HIV-1 RNA kopier/ml ved uke 48 ved baseline antall INTELENCE RAM i pasientpopulasjonen som ble ekskludert på grunn av ikke-virologisk svikt fra de sammenslåtte DUET-1 og DUET-2 studiene</b>		
Baseline antall INTELENCE RAM*	Etraviringerupper N=549	
	Brukt ENF tidligere/ikke brukt ENF	<i>De novo</i> ENF
For hele området	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	
For hele området	37,1 % (147/396)	64,1 % (93/145)

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

Merknad: alle pasienter i DUET studiene fikk et bakgrunnsregime som inneholdt darunavir/rtv, utprøvetvalgte NRTI og mulighet til å velge enfuvirtid.

Tilstedeværelsen av K103N alene, som var den mest prevalente NNRTI-mutasjonen i DUET-1 og DUET-2 ved baseline, ble ikke identifisert som en mutasjon forbundet med resistens overfor INTELENCE. Tilstedeværelsen av denne mutasjonen alene påvirket ikke responsen i INTELENCE-gruppen. Ytterligere data er nødvendig for å konkludere med hensyn til innflytelsen av K103N når assosiert med andre NNRTI mutasjoner.

Data fra DUET studiene indikerer at baseline foldendringen (FC) i EC<sub>50</sub> til etravirin var en prediktiv faktor for virologisk respons, med gradvis redusert respons observert over FC 3 og FC 13. FC subgrupper er basert på utvalgte pasientpopulasjoner i DUET-1 og DUET-2 og er ikke ment å representere klare kliniske grenser for påvirkning av INTELENCE.

#### Eksplorativ en-til-en sammenligning med proteasehemmer hos proteasehemmer-naive pasienter (forsøk TMC125-C227)

TMC125-C227 var en eksplorativ, randomisert, aktivt-kontrollert åpen studie, som undersøkte effekt og sikkerhet av INTELENCE i et behandlingsregime som ikke er godkjent under den nåværende indikasjonen. I TMC125-C227 studien ble INTELENCE (N=59) gitt sammen med 2 utprøvetvalgte NRTI (dvs. uten en ritonavirboostret PI), og sammenlignet med en utprøvetvalgt kombinasjon av PI med 2 NRTI (N=57). Forsøkspopulasjonen inkluderte PI-naive pasienter, som tidligere var behandlet med NNRTI og der det forelå bevis for resistens mot NNRTI.

I uke 12 var virologisk respons større i kontroll PI-gruppen (-2,2 log<sub>10</sub> kopier/ml fra baseline; n=53) sammenlignet med INTELENCE-gruppen (-1.4 log<sub>10</sub> kopier/ml fra baseline; n=40). Denne forskjellen mellom behandlingsgruppene var statistisk signifikant.

Basert på resultatene fra disse studiene, anbefales ikke INTELENCE brukt i kombinasjon med bare N(t)RTI hos pasienter som har opplevd virologisk svikt på behandlingsregimer som inneholder NNRTI og N(t)RTI.

#### Pediatrik populasjon

*Pediatrike pasienter (6 år til under 18 år) som har fått behandling tidligere*

PIANO er en enarmet fase II studie som vurderer farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av INTELENCE hos 101 HIV-1-infiserte pediatrike pasienter i alderen 6 år til under 18 år som veide minst 16 kg og tidligere var behandlet med antiretrovirale midler. Studien inkluderte pasienter på et stabilt antiretroviralt behandlingsregime med virologisk svikt, med et bekreftet HIV-1 RNA plasma virusnivå > 500 kopier/ml. Virusfølsomhet overfor INTELENCE ved screening var påkrevd.

Median baseline plasma HIV-1 RNA var 3,9 log<sub>10</sub> kopier/ml, og median baseline CD4 celletall var 385 x 10<sup>6</sup> celler/l.

<b>Tabell 6: Virologisk respons (ITT - TLOVR), endring fra baseline i log<sub>10</sub> virusnivå (NC = F) og endring fra baseline i CD4-prosent og -celletall (NC = F) i uke 24 i TMC125-C213 og de sammenslåtte DUET-studiene</b>				
<b>Studie Alder ved screening Behandlingsgruppe</b>	<b>TMC125-C213 6 til &lt; 12 år ETR N=41</b>	<b>TMC125-C213 12 til &lt; 18 år ETR N=60</b>	<b>TMC125-C213 6 til &lt; 18 år ETR N=101</b>	<b>Sammenslåtte DUET-studier ≥ 18 år ETR N=599</b>
<b>Virologiske parametre</b>				
Virusnivå < 50 kopier/ml i uke 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Virusnivå < 400 kopier/ml i uke 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
≥ 1 log <sub>10</sub> reduksjon fra baseline i uke 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Endring fra baseline i log <sub>10</sub> virusnivå (kopier/ml) i uke 24, gjennomsnitt (SE) og median (spredning)	-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)
<b>Immunologiske parametre</b>				
Endring fra baseline i CD4-celletall (x 10 <sup>6</sup> celler/l), gjennomsnitt (SE) og median (spredning)	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)
Endring fra baseline i CD4-prosent, median (spredning)	4 % (-9; 20)	3 % (-4; 14)	4 % (-9; 20)	3 % (-7; 23)

N = antall forsøkspersoner med data; n = antall observasjoner.

I uke 48 hadde 53,5 % av alle pediatrike pasienter et bekreftet ikke detekterbart virusnivå < 50 HIV-1 RNA kopier/ml i henhold til TLOVR-algoritmen. Andelen av pediatrike pasienter med < 400 HIV-1 RNA kopier/ml var 63,4 %. Gjennomsnittlig endring i plasma HIV-1 RNA fra baseline til uke 48 var -1,53 log<sub>10</sub> kopier/ml, og gjennomsnittlig CD4 celletalløkning fra baseline var 156 x 10<sup>6</sup> celler/l.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med INTELENCE i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved humant immunsviktvirusinfeksjon, i henhold til avgjørelsen i den gjeldende

”Paediatric Investigation Plan (PIP)”, for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

### Graviditet og postpartum

INTELENCE (200 mg b.i.d.), evaluert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler i en studie av 15 gravide kvinner i graviditetens andre og tredje trimester og postpartum, viste at eksponeringen av total etravirin var generelt høyere under graviditet sammenlignet med postpartum, men det omfattet i mindre grad eksponering av ubundet etravirin (se pkt. 5.2). Det var ingen nye kliniske relevante sikkerhetsfunn hos mødre eller nyfødte i denne studien.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etravirins farmakokinetiske egenskaper er undersøkt hos voksne friske individer og hos voksne og pедиатriske HIV-infiserte pasienter som tidligere er behandlet flere ganger. Eksponering overfor etravirin var lavere (35-50 %) hos HIV-1-infiserte pasienter enn hos friske individer.

<b>Tabell 7: Populasjonsfarmakokinetiske estimater for etravirin 200 mg b.i.d. hos HIV-1-infiserte voksne forsøkspersoner (integreerte data fra fase III studier i uke 48)*</b>	
<b>Parameter</b>	<b>Etravirin 200 mg b.i.d. N = 575</b>
AUC <sub>12t</sub> (ng•timer/ml)	
Geometrisk gjennomsnitt ± standardavvik	4 522 ± 4 710
Median (spredning)	4 380 (458 – 59 084)
C <sub>0t</sub> (ng/ml)	
Geometrisk gjennomsnitt ± standardavvik	297 ± 391
Median (spredning)	298 (2 – 4 852)

\* Alle HIV-1-infiserte forsøkspersoner inkludert i kliniske fase III studier fikk darunavir/ritonavir 600/100 mg b.i.d. som del av sitt bakgrunnsregime. Derfor tar estimatene for de farmakokinetiske parametrene vist i tabellen høyde for reduksjoner i de farmakokinetiske parametrene for etravirin som følge av samtidig bruk av INTELENCE og darunavir/ritonavir.

Merk: Median proteinbindingsjustert EC50 for MT4 celler infisert med HIV-1/IIIB in vitro = 4 ng/ml.

### Absorpsjon

En intravenøs formulering av etravirin er ikke tilgjengelig, den absolutte biotilgjengeligheten av etravirin er derfor ukjent. Etter oralt inntak sammen med mat oppnås maksimal plasmakonsentrasjon av etravirin vanligvis innen 4 timer.

Hos friske individer påvirkes ikke absorpsjonen av etravirin av samtidig bruk av oral ranitidin eller omeprazol; legemidler som er kjent for å øke pH i magen.

### Effekt av mat på absorpsjon

Systemisk eksponering (AUC) for etravirin var redusert med omtrent 50 % når INTELENCE ble tatt fastende, sammenlignet med inntak etter et måltid. INTELENCE bør derfor tas etter et måltid.

### Distribusjon

Etravirin er bundet ca. 99,9 % til plasmaproteiner, først og fremst til albumin (99,6 %) og  $\alpha$ 1-syre glykoprotein (97,66 %-99,02 %) *in vitro*. Distribusjon av etravirin til andre områder (compartments) enn plasma (f.eks. cerebrospinalvæske, genitale sekreter) er ikke undersøkt hos mennesker.

### Biotransformasjon

*In vitro* forsøk med humane levermikrosomer (HLM) indikerer at etravirin primært gjennomgår oksidativ metabolisme ved det hepatiske cytokrom-CYP450 (CYP3A)-systemet og, i mindre grad, ved CYP2C-familien, etterfulgt av glukuronidering.

### Eliminasjon

Etter administrasjon av en radiomerket <sup>14</sup>C-etravirindose, kunne 93,7 % av den administrerte <sup>14</sup>C-etravirindosen gjenfinnes i fæces og 1,2 % av dosen i urin. Uendret etravirin utgjorde

81,2 % til 86,4 % av den administrerte dosen i fæces. Uendret etravirin i fæces er sannsynligvis uabsorbert legemiddel. Uendret etravirin ble ikke detektert i urin. Terminal eliminasjonshalveringstid av etravirin var ca. 30-40 timer.

### Spesielle populajoner

#### *Pediatrik populasjon (6 år til under 18 år)*

Etravirins farmakokinetikk hos 101 HIV-1-infiserte pediatrike pasienter i alderen 6 år til under 18 år som veide minst 16 kg og tidligere var behandlet, viste at den vektbaserte doseringen medførte en etravirineksponering sammenlignbar med den hos voksne som får INTELENCE 200 mg b.i.d. (se pkt. 4.2 og 5.2) når det gis i en dose tilsvarende 5,2 mg/kg b.i.d. De populasjonsfarmakokinetiske estimatene for etravirins  $AUC_{12t}$  og  $C_{0t}$  er oppsummert i tabellen nedenfor.

<b>Tabell 8: Populasjonsfarmakokinetiske estimater for etravirin (alle doser kombinert) hos tidligere behandlede HIV-1-infiserte pediatrike pasienter i alderen 6 år til under 18 år (PIANO 48 ukers analyse)</b>	
Parameter	N = 101
$AUC_{12t}$ (ng•timer/ml)	
Geometrisk gjennomsnitt ± standardavvik	3,729 ± 4,305
Median (spredning)	4,560 (62 – 28,865)
$C_{0t}$ (ng/ml)	
Geometrisk gjennomsnitt ± standardavvik	205 ± 342
Median (spredning)	287 (2 – 2,276)

#### *Pediatrik populasjon (under 6 år)*

Etravirins farmakokinetikk i pediatrike pasienter under 6 år undersøkes for tiden. Det foreligger ikke tilstrekkelig mengde data til å anbefale en dose hos pediatrike pasienter som er under 6 år eller veier mindre enn 16 kg (se pkt. 4.2).

#### *Eldre*

Populasjonsfarmakokinetikkanalyser hos HIV-infiserte pasienter viste at etravirins farmakokinetikk ikke er vesentlig forskjellig i det undersøkte aldersområdet (18 til 77 år), med 6 individer i alderen 65 år eller eldre (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Kjønn*

Ingen signifikante farmakokinetiske forskjeller ble observert mellom menn og kvinner. Et begrenset antall kvinner ble inkludert i studiene.

#### *Rase*

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av etravirin hos HIV-infiserte pasienter viste ingen klar forskjell i eksponering for etravirin mellom kaukasiske, latinamerikanske og sorte individer. Andre rasers farmakokinetikk er ikke tilstrekkelig undersøkt.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Etravirin metaboliseres og elimineres hovedsakelig via leveren. I en studie som sammenlignet 8 pasienter med mild (Child-Pugh Klasse A) nedsatt leverfunksjon med 8 matchede kontroller og 8 pasienter med moderat (Child-Pugh Klasse B) nedsatt leverfunksjon med 8 matchede kontroller, var ikke den farmakokinetiske disposisjonen ved flerdose for etravirin endret hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Ubundne konsentrasjoner er imidlertid ikke undersøkt. Økt ubundet eksponering kan forventes. Det er ikke foreslått dosejustering, men det er anbefalt å være forsiktig hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. INTELENCE er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C) og er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller hepatitt C-virus*

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av DUET-1 og DUET-2 studiene viste redusert clearance (som potensielt kan føre til økt eksponering og endring av sikkerhetsprofilen) for INTELENCE hos HIV-1-infiserte pasienter som også var infisert med hepatitt B og/eller hepatitt C virus. Med tanke på de



begrensede dataene som er tilgjengelige hos pasienter med samtidig hepatitt B og/eller C infeksjon bør det utvises spesiell forsiktighet når INTELENCE brukes av disse pasientene (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### Nedsatt nyrefunksjon

Etravirins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Resultater fra en massebalansestudie med radioaktivt  $^{14}\text{C}$ -etravirin viste at  $< 1,2\%$  av den administrerte dosen av etravirin skilles ut i urinen. Det ble ikke detektert uendret legemiddel i urin, så det forventes ikke at nedsatt nyrefunksjon vil ha særlig innvirkning på eliminasjon av etravirin. Ettersom etravirin er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det usannsynlig at hemodialyse eller peritonealdialyse vil fjerne det i vesentlig grad (se pkt. 4.2).

#### Graviditet og postpartum

Studie TMC114HIV3015 evaluerte etravirin 200 mg b.i.d. i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler hos 15 gravide kvinner i graviditetens andre og tredje trimester og postpartum. Eksponeringen av total etravirin etter inntak av etravirin 200 mg b.i.d. som del av et antiretroviralt regime, var generelt høyere under graviditet sammenlignet med postpartum (se tabell 9). Forskjellen var mindre uttalt for eksponering av ubundet etravirin. Hos kvinner som fikk etravirin 200 mg b.i.d. ble det observert høyere gjennomsnittsverdier for  $C_{\max}$ ,  $\text{AUC}_{12\text{h}}$  og  $C_{\min}$  under graviditet sammenlignet med postpartum. I graviditetens 2. og 3. trimester var gjennomsnittsverdiene for disse parametrene sammenlignbare.

<b>Tabell 9: Farmakokinetiske resultater for total etravirin etter administrering av etravirin 200 mg b.i.d. som del av et antiretroviralt regime, i graviditetens 2. trimester, graviditetens 3. trimester og postpartum.</b>			
<b>Farmakokinetikk for etravirin (gjennomsnitt <math>\pm</math> SD, median)</b>	<b>etravirin 200 mg b.i.d. postpartum</b>	<b>etravirin 200 mg b.i.d. 2. trimester</b>	<b>etravirin 200 mg b.i.d. 3. trimester</b>
N	10	13	10a
$C_{\min}$ , ng/ml	269 $\pm$ 182 284	383 $\pm$ 210 346	349 $\pm$ 103 371
$C_{\max}$ , ng/ml	569 $\pm$ 261 528	774 $\pm$ 300 828	785 $\pm$ 238 694
$\text{AUC}_{12\text{h}}$ , time*ng/ml	5004 $\pm$ 2521 5246	6617 $\pm$ 2766 6836	6846 $\pm$ 1482 6028

<sup>a</sup> n = 9 for  $\text{AUC}_{12\text{h}}$

Hver forsøksperson fungerte som sin egen kontroll, og ved intraindividuell sammenligning var verdiene for total etravirin  $C_{\min}$ ,  $C_{\max}$  og  $\text{AUC}_{12\text{h}}$  hhv. 1,2, 1,4 og 1,4 ganger høyere i graviditetens 2. trimester sammenlignet med postpartum, og hhv. 1,1, 1,4 og 1,2 ganger høyere i graviditetens 3. trimester sammenlignet med postpartum.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyretoksikologistudier med etravirin er utført hos mus, rotter, kaniner og hunder. Hos mus var de identifiserte målorganene lever og koagulasjonssystemet. Blødende kardiomyopati ble bare observert hos mus av hankjønn og ble betraktet som sekundært til alvorlig koagulopati medierte via syntesen av vitamin K. Hos rotte var de identifiserte målorganene lever, tyroidea og koagulasjonssystemet. Eksponering hos mus var ekvivalent med human eksponering, mens hos rotter var det under klinisk eksponering ved anbefalt dose. Hos hund ble det observert endringer i lever og galleblære ved eksponering som var ca. 8 ganger høyere enn human eksponering observert ved den anbefalte dosen (200 mg 2 ganger daglig).

I en studie som ble utført hos rotter ble det ikke funnet noen effekter på parring eller fertilitet ved eksponeringsnivåer tilsvarende de hos mennesker ved klinisk anbefalte doser. Det var ingen teratogen effekt av etravirin hos rotter og kaniner ved eksponeringer tilsvarende de som er observert hos mennesker ved den anbefalte kliniske dosen. Etravirin hadde ingen effekt på avkommets utvikling

under amming eller etter avvenning ved eksponeringsnivåer hos mødrene tilsvarende de som er observert ved den anbefalte kliniske dosen.

Etravirin var ikke karsinogent hos rotter og hos hannmus. En økning i insidensen av hepatocellulær adenomer og karsinomer ble observert hos hunnmus. De observerte hepatocellulære funnene hos hunnmusene er generelt å betrakte som gnagerspesifikke, assosiert med induksjon av leverenzymmer og er av begrenset relevans for mennesker. Ved de høyest testede dosene var den systemiske eksponeringen (basert på AUC) av etravirin 0,6 ganger (hos mus) og mellom 0,2 og 0,7 ganger (hos rotter), i forhold til den observert hos mennesker ved den anbefalte terapeutiske dosen (200 mg to ganger daglig).

*In vitro* og *in vivo* studier med etravirin ga ingen bevis på mutagent potensiale.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Hypromellose  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Kolloidal vannfri silika  
Krysskarmellosenatrium  
Magnesiumstearat  
Laktosemonohydrat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalflasken. Hold flasken godt lukket for å beskytte mot fuktighet. Ikke fjern posene med tørremiddel.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Flasken er en plastflaske av polyetylen med høy tetthet (HDPE) inneholdende 120 tabletter og 3 poser med tørremiddel, og er utstyrt med en polypropylen (PP) barnesikret lukking. Hver pakke inneholder en flaske.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Pasienter som ikke klarer å svelge tablett(e) hel(e) kan løse tablett(e) opp i et glass vann.

Pasienten bør instrueres om å gjøre følgende:

- legge tablett(e) i 5 ml (1 teskje) med vann, eller minst nok væske til å dekke legemidlet
- røre godt til vannet blir melkefarget
- hvis ønskelig, tilsette mer vann eller eventuelt appelsinjuice eller melk (pasienten bør ikke legge tablettene i appelsinjuice eller melk uten å tilsette vann først)
- drikke det umiddelbart
- skylle glasset flere ganger med vann, appelsinjuice eller melk og svelge all væske hver gang for å sikre at pasienten får med seg hele dosen.

Bruk av varm (> 40 °C) eller kullsyreholdig drikke bør unngås.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/468/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. august 2008  
Dato for siste fornyelse: 28. august 2013

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

INTELENCE 200 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 200 mg etravirin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvit til off-white bikonveks, avlang tablett, med "T200" nedfelt på én side.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

INTELENCE, i kombinasjon med en boostret proteasehemmer og andre antiretrovirale legemidler, er indisert for behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus type 1 (HIV-1) hos voksne pasienter som tidligere er behandlet med antiretrovirale midler og pediatriske pasienter fra 6 års alder som tidligere er behandlet med antiretrovirale midler (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).

Indikasjonen hos voksne er basert på uke 48 analyser fra to fase III studier av INTELENCE gitt i kombinasjon med et optimalt bakgrunnsregime der darunavir/ritonavir var inkludert hos pasienter som tidligere har fått flere HIV- behandlinger.

Indikasjonen hos pediatriske pasienter er basert på uke 48 analyser fra en enarmet fase II studie med pediatriske pasienter som tidligere var behandlet med antiretrovirale midler (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør igangsettes av en lege som har erfaring med behandling av HIV-infeksjon.

INTELENCE må alltid gis i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler.

#### Dosering

##### *Voksne*

Anbefalt INTELENCE dose for voksne er 200 mg (en 200 mg tablett) tatt oralt to ganger daglig (b.i.d.) rett etter et måltid (se pkt. 5.2).

##### *Pediatrisk populasjon (6 år til under 18 år)*

Anbefalt INTELENCE dose for pediatriske pasienter (6 år til under 18 år som veier minst 16 kg) er basert på kroppsvekt (se tabell nedenfor). INTELENCE tablett(er) skal tas oralt rett etter et måltid (se pkt. 5.2).

<b>Anbefalt INTELENCE dose for pediatriske pasienter i alderen 6 år til under 18 år</b>		
<b>Vekt</b>	<b>Dose</b>	<b>Tabletter</b>
≥ 16 til < 20 kg	100 mg b.i.d.	fire 25 mg tabletter to ganger daglig eller én 100 mg tablett to ganger daglig
≥ 20 til < 25 kg	125 mg b.i.d.	fem 25 mg tabletter to ganger daglig eller én 100 mg tablett og én 25 mg tablett to ganger daglig

≥ 25 til < 30 kg	150 mg b.i.d.	seks 25 mg tabletter to ganger daglig eller én 100 mg tablett og to 25 mg tabletter to ganger daglig
≥ 30 kg	200 mg b.i.d.	åtte 25 mg tabletter to ganger daglig eller to 100 mg tabletter to ganger daglig eller én 200 mg tablett to ganger daglig

#### Manglende dose

I tilfelle en manglende dose INTELENCE oppdages innen 6 timer etter vanlig doseringstidspunkt, bør pasientene ta den forskrevne dosen rett etter et måltid så fort som mulig og så ta den neste dosen i følge det vanlige doseringsregimet. Hvis dette oppdages senere enn 6 timer etter at dosen vanligvis skal tas bør den manglende dosen ikke tas, og pasienten bør fortsette med det vanlige doseringsregimet.

#### *Eldre pasienter*

Begrenset informasjon er tilgjengelig om bruk av INTELENCE hos pasienter > 65 år (se pkt. 5.2), og det bør derfor utvises forsiktighet i denne populasjonen.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering foreslås hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse A eller B); INTELENCE bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Etravirins farmakokinetikk har ikke vært undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C). INTELENCE er derfor ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrik populasjon (under 6 år)*

Sikkerhet og effekt av INTELENCE hos barn som er < 6 år eller veier mindre enn 16 kg har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### *Graviditet og postpartum*

Basert på begrensede tilgjengelige data kreves ingen dosejustering under graviditet og postpartum (se pkt. 5.2).

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Pasientene bør instrueres om å svelge tablett(e) hel(e) med væske, f.eks. vann. Pasienter som ikke klarer å svelge tablett(e) hel(e) kan løse tablett(e) opp i et glass vann.

For instruksjoner vedrørende oppløsning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

INTELENCE bør optimalt sett kombineres med andre antiretrovirale midler som er aktive mot pasientens virus (se pkt. 5.1).

Nedsatt virologisk respons overfor etravirin ble observert hos pasienter som hadde virusstammer med 3 eller flere av følgende mutasjoner: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V og G190A/S (se pkt. 5.1).

Nye data vil kunne endre konklusjoner angående relevans av spesielle mutasjoner eller mutasjonsmønstre, og det anbefales at man alltid sjekker med oppdaterte tolkningssystemer for å analysere testresultater om resistens.

For bruk av etravirin sammen med raltegravir eller maraviroc foreligger det ikke andre data enn de som er relatert til legemiddelinteraksjoner (se pkt. 4.5).

#### Alvorlige hud- og hypersensitivitetsreaksjoner

Alvorlige hudbivirkninger er rapportert med INTELENCE; Stevens-Johnson Syndrom og erythema multiforme har vært rapportert i sjeldne tilfeller (< 0,1 %). Behandling med INTELENCE bør avsluttes hvis det utvikles en alvorlig hudreaksjon.

Det foreligger en begrenset mengde kliniske data, og en økt risiko for hudreaksjoner hos pasienter som tidligere har hatt NNRTI relaterte hudreaksjoner kan ikke utelukkes. Forsiktighet bør utvises hos slike pasienter, særlig hos de som har hatt alvorlige legemiddelrelaterte hudreaksjoner.

Tilfeller av alvorlig og noen ganger dødelig hypersensitivitetsyndrom, inkludert DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms/legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer) og TEN (Toksisk Epidermal Nekrolyse), har blitt rapportert ved bruk av INTELENCE (se pkt. 4.8). DRESS-syndromet er karakterisert ved utslett, feber, eosinofili og systemiske reaksjoner (inkludert, men ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett ledsaget av feber, generelt nedsatt allmenntilstand, utmattelse, muskel- eller leddsmerter, blemmer, munnsår, konjunktivitt, hepatitt og eosinofili). Dette oppstår vanligvis etter 3-6 uker og utfallet er bra i de fleste tilfeller etter avsluttet behandling og oppstart av kortikosteroidbehandling.

Pasienter skal instrueres om å søke medisinske råd hvis alvorlig utslett eller hypersensitivitetsreaksjoner oppstår. Pasienter under behandling som diagnostiseres med en hypersensitivitetsreaksjon skal avbytte behandlingen med INTELENCE umiddelbart.

Forsinket avbrudd av behandlingen med INTELENCE etter utbrudd av alvorlig utslett, kan resultere i en livstruende reaksjon.

Pasienter som har stoppet behandlingen på grunn av hypersensitivitetsreaksjoner skal ikke gjenoppta behandling med INTELENCE.

#### Utslett

Utslett er rapportert med INTELENCE. Oftest var utslettene milde til moderate, forekom i andre behandlingsuke, og sjelden etter uke 4. Utslett var oftest selvbegrensende og generelt borte innen 1 til 2 uker ved kontinuerlig behandling. Ved forskrivning av INTELENCE til kvinner, bør forskriveren være klar over at insidensen av utslett var høyere hos kvinner (se pkt. 4.8).

#### Eldre

Det er begrenset erfaring hos eldre pasienter: i fase III studiene fikk 6 pasienter i alderen 65 år eller eldre og 53 pasienter mellom 56 og 64 år INTELENCE. Type og frekvens av bivirkninger hos pasienter > 55 år lignet på de hos yngre pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Graviditet

Grunnet økt eksponering for etravirin under graviditet, bør det utvises forsiktighet hos gravide pasienter som har samtidig behov for andre legemidler eller med komorbiditet som kan øke eksponering for etravirin ytterligere.

### Pasienter med annen samtidig sykdom

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Etravirin metaboliseres og elimineres først og fremst via leveren, og er sterkt bundet til plasmaproteiner. Effekter på grunn av ubundet eksponering kan forventes (er ikke undersøkt), og forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. INTELENCE er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C) og det anbefales ikke brukt hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### *Samtidig infeksjon med HBV (hepatitt B virus) eller HCV (hepatitt C virus)*

Begrenset informasjon er tilgjengelig om pasienter som er infisert med hepatitt B eller C virus i tillegg til HIV, så forsiktighet bør utvises hos disse. Det kan ikke utelukkes at de kan ha høyere nivåer av leverenzymmer.

#### *Vekt og metabolske parametre*

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

### Immunt reaktiveringssyndrom

Hos HIV-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt på det tidspunkt de skal begynne med CART, kan inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og føre til alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner er stort sett observert de første ukene eller månedene etter igangsetting av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jiroveci*. Ethvert symptom på betennelse bør undersøkes og behandling igangsettes om nødvendig.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.8).

### Osteonekrose

Selv om etiologien anses å være multifaktoriell (inkludert bruk av kortikosteroider, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er tilfeller av osteonekrose rapportert særlig hos pasienter med langtkommet HIV-sykdom og/eller langvarig eksponering for CART. Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp hvis de opplever vonde eller stive ledd eller har vanskeligheter med å bevege seg.

### Legemiddelinteraksjoner

Det er ikke anbefalt å kombinere etravirin med tipranavir/ritonavir, på grunn av markert farmakokinetisk interaksjon (76 % reduksjon av etravirin AUC) som kan føre til markant redusert virologisk respons til etravirin.

For ytterligere informasjon om interaksjoner med andre legemidler se pkt. 4.5.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Legemidler som påvirker etravirineksponering

Etravirin metaboliseres av CYP3A4, CYP2C9 og CYP2C19 etterfulgt av glukuronidering av metabolittene ved uridindifosfatglukuronosyltransferase (UDPGT). Legemidler som inducerer CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2C19 kan øke clearance av etravirin, og resultere i lavere plasmakonsentrasjoner av etravirin.

INTELENCE gitt sammen med andre legemidler som er inhibitorer av CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2C19 kan redusere clearance av etravirin og kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av etravirin.

### Legemidler som påvirkes av bruken av etravirin

Etravirin er en svak CYP3A4-induser. Bruk av INTELENCE sammen med legemidler som primært metaboliseres av CYP3A4 kan resultere i reduserte plasmakonsentrasjoner av slike legemidler, noe som kan forårsake reduserte eller forkortede terapeutiske effekter.

Etravirin er en svak inhibitor av CYP2C9 og CYP2C19. Etravirin er også en svak inhibitor av p-glykoprotein. Samtidig bruk av legemidler som primært metaboliseres av CYP2C9 eller CYP2C19, eller transporteres av p-glykoprotein, kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av slike legemidler, som igjen kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt eller endre deres bivirkningsprofil.

Tabell 1 viser en liste med kjente og teoretiske interaksjoner med utvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler.

### Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom etravirin og andre legemidler tatt samtidig er presentert i tabell 1 (økning er angitt med “↑”, reduksjon med “↓”, ingen endring som “↔”, ikke gjort som “ND” (Not done), konfidensintervall som “KI”).

<b>Tabell 1: INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER</b>		
<b>Legemiddel etter terapiområde</b>	<b>Effekter på legemiddelnivå Minste kvadraters metode Gjennomsnittsratio (90 % KI; 1,00 = Ingen effekt)</b>	<b>Anbefalinger angående samtidig bruk</b>
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale legemidler</b>		
<i>NRTI</i>		
Didanosin 400 mg en gang daglig	<u>didanosin</u> AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C <sub>min</sub> ↔ 1,05 (0,93-1,18) C <sub>max</sub> ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Ingen signifikant effekt er observert på farmakokinetikk (FK) parametre for didanosin og etravirin. INTELENCE og didanosin kan brukes uten dosejusteringer.
Tenofovirdisoproksilfu marat 300 mg en gang daglig	<u>tenofovir</u> AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C <sub>min</sub> ↑ 1,19 (1,13-1,26) C <sub>max</sub> ↑ 1,15 (1,04-1,27) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C <sub>min</sub> ↓ 0,82 (0,73-0,91) C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Ingen signifikant effekt er observert på FK parametre for tenofovir og etravirin. INTELENCE og tenofovir kan brukes uten dosejustering.
Andre NRTI	Ikke undersøkt, men ingen interaksjon er forventet basert på den primære renale eliminasjonsruten for andre NRTI (f.eks. abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin).	Etravirin kan brukes sammen med disse NRTI uten dosejustering.
<i>NNRTI</i>		
Efavirenz Nevirapin Rilpivirin	Det å kombinere to NNRTI har ikke vist seg å være gunstig. Samtidig bruk av INTELENCE og efavirenz eller nevirapin kan føre til betydelig nedgang i plasmakonsentrasjonen av etravirin og tap av terapeutisk effekt av INTELENCE. Samtidig bruk av INTELENCE og rilpivirin kan føre til reduksjon i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin og tap av terapeutisk effekt av rilpivirin.	Det er ikke anbefalt å gi INTELENCE sammen med andre NNRTI.



<i>HIV PI – Ikke-boostret (dvs. uten samtidig bruk av lavdose ritonavir)</i>		
Indinavir	Samtidig bruk av INTELENCE og indinavir kan føre til betydelig reduksjon av plasmakonsentrasjonen av indinavir og tap av terapeutisk effekt av indinavir.	Det er ikke anbefalt å gi INTELENCE sammen med indinavir.
Nelfinavir	Ikke undersøkt. INTELENCE forventes å øke plasmakonsentrasjonen av nelfinavir.	Det er ikke anbefalt å gi INTELENCE sammen med nelfinavir.
<i>HIV PI – Boostret (med lavdose ritonavir)</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gang daglig	<u>atazanavir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C <sub>min</sub> ↓ 0,62 (0,55-0,71) C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C <sub>min</sub> ↑ 1,26 (1,12-1,42) C <sub>max</sub> ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE og atazanavir/ritonavir kan brukes uten dosejustering.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig	<u>darunavir</u> AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C <sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,90-1,17) C <sub>max</sub> ↔ 1,11 (1,01-1,22) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C <sub>min</sub> ↓ 0,51 (0,44-0,61) C <sub>max</sub> ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE og darunavir/ritonavir kan brukes uten dosejustering (se også pkt. 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg to ganger daglig	<u>amprenavir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C <sub>min</sub> ↑ 1,77 (1,39-2,25) C <sub>max</sub> ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Det kan være nødvendig med dosereduksjon av amprenavir/ritonavir og fosamprenavir/ritonavir ved samtidig bruk av INTELENCE. Bruk av oral løsning kan vurderes ved dosereduksjon.
Lopinavir/ritonavir (tablett) 400/100 mg to ganger daglig	<u>lopinavir</u> AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C <sub>min</sub> ↓ 0,80 (0,73-0,88) C <sub>max</sub> ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C <sub>min</sub> ↓ 0,55 (0,49-0,62) C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE og lopinavir/ritonavir kan brukes uten dosejusteringer.
Saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg to ganger daglig	<u>saquinavir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C <sub>min</sub> ↓ 0,80 (0,46-1,38) C <sub>max</sub> ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C <sub>min</sub> ↓ 0,71 (0,58-0,87) C <sub>max</sub> ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE og saquinavir/ritonavir kan brukes uten dosejusteringer.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg to ganger daglig	<u>tipranavir</u> AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C <sub>min</sub> ↑ 1,24 (0,96-1,59) C <sub>max</sub> ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C <sub>min</sub> ↓ 0,18 (0,13-0,25) C <sub>max</sub> ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Det er ikke anbefalt å gi tipranavir/ritonavir sammen med INTELENCE (se pkt. 4.4).

<i>CCR5 antagonist</i>		
<p>Maraviroc 300 mg to ganger daglig</p> <p>Maraviroc/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg to ganger daglig</p>	<p><u>maraviroc</u> AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C<sub>min</sub> ↓ 0,61 (0,53-0,71) C<sub>max</sub> ↓ 0,40 (0,28-0,57)</p> <p><u>etravirin</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C<sub>min</sub> ↔ 1,08 (0,98-1,19) C<sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,95-1,17)</p> <p><u>maraviroc</u> AUC ↑ 3,10* (2,57-3,74) C<sub>min</sub> ↑ 5,27* (4,51-6,15) C<sub>max</sub> ↑ 1,77* (1,20-2,60) * sammenlignet med maraviroc 150 mg b.i.d.</p>	<p>Den anbefalte dosen for maraviroc kombinert med INTELENCE i nærvær av potente CYP3A hemmere (f.eks. boostret PI) er 150 mg b.i.d. unntatt for fosamprenavir/ritonavir (maraviroc dose 300 mg b.i.d.). Ingen dosejustering er nødvendig for INTELENCE. Se også pkt. 4.4.</p>
<i>Fusjonshemmere</i>		
<p>Enfuvirtid 90 mg to ganger daglig</p>	<p><u>etravirin</u>* AUC ↔<sup>a</sup> C<sub>0h</sub> ↔<sup>a</sup> Enfuvirtidkonsentrasjoner er ikke undersøkt og ingen effekt forventes. * basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser</p>	<p>Ingen interaksjon forventes for verken INTELENCE eller enfuvirtid når de tas samtidig.</p>
<i>Integrasehemmere</i>		
<p>Dolutegravir 50 mg en gang daglig</p> <p>Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg en gang daglig + 600/100 mg to ganger daglig</p> <p>Dolutegravir + Lopinavir/ritonavir 50 mg en gang daglig + 400/100 mg to ganger daglig</p>	<p><u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C<sub>min</sub> ↓ 0,12 (0,09-0,16) C<sub>max</sub> ↓ 0,48 (0,43-0,54)</p> <p><u>etravirine</u> AUC ↔<sup>a</sup> C<sub>min</sub> ↔<sup>a</sup> C<sub>max</sub> ↔<sup>a</sup></p> <p><u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C<sub>min</sub> ↓ 0,63 (0,52-0,77) C<sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,78-1,00)</p> <p><u>etravirine</u> AUC ↔<sup>a</sup> C<sub>min</sub> ↔<sup>a</sup> C<sub>max</sub> ↔<sup>a</sup></p> <p><u>dolutegravir</u> AUC ↔ 1,11 (1,02-1,20) C<sub>min</sub> ↑ 1,28 (1,13-1,45) C<sub>max</sub> ↔ 1,07 (1,02-1,13)</p> <p><u>etravirin</u> AUC ↔<sup>a</sup> C<sub>min</sub> ↔<sup>a</sup> C<sub>max</sub> ↔<sup>a</sup></p>	<p>Etravirin reduserte dolutegravirs plasmakonsentrasjon signifikant. Etravirins effekt på dolutegravirs plasmakonsentrasjon ble redusert ved samtidig bruk av darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir, og forventes å bli redusert av atazanavir/ritonavir.</p> <p>INTELENCE bør kun brukes sammen med dolutegravir dersom det gis samtidig med atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir. Denne kombinasjonen kan brukes uten dosejustering.</p>
<p>Raltegravir 400 mg to ganger daglig</p>	<p><u>raltegravir</u> AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C<sub>min</sub> ↓ 0,66 (0,34-1,26) C<sub>max</sub> ↓ 0,89 (0,68-1,15)</p> <p><u>etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C<sub>min</sub> ↔ 1,17 (1,10-1,26) C<sub>max</sub> ↔ 1,04 (0,97-1,12)</p>	<p>INTELENCE og raltegravir kan brukes sammen uten dosejusteringer.</p>

<b>ANTIARYTMIKA</b>		
Digoksin 0,5 mg enkelt dose	<u>digoksin</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE og digoksin kan brukes sammen uten dosejusteringer. Det er anbefalt å følge digoksinnivåer nøye når digoksin kombineres med INTELENCE.
Amiodaron Bepridil Disopyramid Flekainid Lidokain (systemisk) Meksiletin Propafenon Kinidin	Ikke undersøkt. INTELENCE forventes å redusere plasmakonsentrasjoner av disse antiarytmika.	Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av INTELENCE og antiarytmika og hvis terapeutiske konsentrasjoner er tilgjengelige bør de monitoreres.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Azitromycin	Ikke undersøkt. Basert på galleeliminering av azitromycin, forventes ingen legemiddelinteraksjoner mellom azitromycin og INTELENCE.	INTELENCE og azitromycin kan brukes uten dosejusteringer.
Klaritromycin 500 mg to ganger daglig	<u>klaritromycin</u> AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) C <sub>min</sub> ↓ 0,47 (0,38-0,57) C <sub>max</sub> ↓ 0,66 (0,57-0,77) <u>14-OH-klaritromycin</u> AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C <sub>min</sub> ↔ 1,05 (0,90-1,22) C <sub>max</sub> ↑ 1,33 (1,13-1,56) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C <sub>min</sub> ↑ 1,46 (1,36-1,58) C <sub>max</sub> ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Etravirin reduserte eksponeringen av klaritromycin; men konsentrasjoner av den aktive metabolitten, 14-OH-klaritromycin var økt. Fordi 14-OH-klaritromycin har redusert aktivitet mot <i>Mycobacterium avium</i> kompleks (MAC), kan samlet aktivitet mot dette patogenet muligens være endret; derfor bør alternativer til klaritromycin vurderes for behandling av MAC.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
Warfarin	Ikke undersøkt. INTELENCE forventes å øke plasmakonsentrasjoner av warfarin.	Det er anbefalt at den internasjonale normaliserte ratio (INR) monitoreres når warfarin kombineres med INTELENCE.
<b>ANTIPILEPTIKA</b>		
Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Ikke undersøkt. Karbamazepin, fenobarbital og fenytoin forventes å redusere plasmakonsentrasjoner av etravirin.	Kombinasjonen anbefales ikke.
<b>ANTIFUNGALE MIDLER</b>		
Flukonazol 200 mg en gang om morgenen	<u>flukonazol</u> AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C <sub>min</sub> ↔ 0,91 (0,84-0,98) C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-1,00) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C <sub>min</sub> ↑ 2,09 (1,90-2,31) C <sub>max</sub> ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE og flukonazol kan brukes uten dosejustering.

Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol	Ikke undersøkt. <u>Posakonazol</u> , en potent CYP3A4-hemmer, kan øke plasmakonsentrasjonene av etravirin. <u>Itrakonazol</u> og <u>ketokonazol</u> er potente hemmere så vel som substrater for CYP3A4. Samtidig systemisk bruk av itraconazol eller ketokonazol og INTELENCE kan øke plasmakonsentrasjonene av etravirin. Samtidig kan plasmakonsentrasjonene av itraconazol eller ketokonazol reduseres av INTELENCE.	INTELENCE og disse antifungale midlene kan brukes sammen uten dosejusteringer.
Vorikonazol 200 mg to ganger daglig	<u>vorikonazol</u> AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C <sub>min</sub> ↑ 1,23 (0,87-1,75) C <sub>max</sub> ↓ 0,95 (0,75-1,21) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C <sub>min</sub> ↑ 1,52 (1,41-1,64) C <sub>max</sub> ↑ 1,26 (1,16-1,38)	INTELENCE og vorikonazol kan brukes uten dosejustering.
<b>ANTIMALARIAMIDLER</b>		
Artemeter/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 doser etter 0, 8, 24, 36, 48 og 60 timer	<u>artemeter</u> AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C <sub>min</sub> ↓ 0,82 (0,67-1,01) C <sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,55-0,94) <u>dihydroartemisinin</u> AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C <sub>min</sub> ↓ 0,83 (0,71-0,97) C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,71-0,99) <u>lumefantrin</u> AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C <sub>min</sub> ↔ 0,97 (0,83-1,15) C <sub>max</sub> ↔ 1,07 (0,94-1,23) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C <sub>min</sub> ↔ 1,08 (1,04-1,14) C <sub>max</sub> ↔ 1,11 (1,06-1,17)	Antimalariaresponsen bør følges nøye ved samtidig administrering av INTELENCE og artemeter/lumefantrin, siden en vesentlig reduksjon i eksponering overfor artemeter og/eller dets aktive metabolitt, dihydroartemisinin, kan føre til en redusert antimalariaeffekt. Ingen dosejustering behøves for INTELENCE.
<b>ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER</b>		
Rifampicin Rifapentin	Ikke undersøkt. Rifampicin og rifapentin er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av etravirin. INTELENCE bør brukes i kombinasjon med en boostret proteasehemmer (PI). Rifampicin er kontraindisert i kombinasjon med boostrede PI.	Kombinasjonen anbefales ikke.

Rifabutin 300 mg en gang daglig	<p>I kombinasjon med en boostret PI: Ingen interaksjonsstudie har vært gjennomført. Basert på historiske data kan det forventes en avtagende eksponering av etravirin, mens derimot en økning i rifabutineksponeringen og spesielt av 25-O-desacetyl-rifabutin kan forventes.</p> <p>Ikke i kombinasjon med en boostret PI (utenfor den anbefalte indikasjonen til etravirin):</p> <p><u>rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C<sub>min</sub> ↓ 0,76 (0,66-0,87) C<sub>max</sub> ↓ 0,90 (0,78-1,03)</p> <p><u>25-O-desacetyl-rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C<sub>min</sub> ↓ 0,78 (0,70-0,87) C<sub>max</sub> ↓ 0,85 (0,72-1,00)</p> <p><u>etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,56-0,74) C<sub>max</sub> ↓ 0,63 (0,53-0,74)</p>	<p>Kombinasjonen av INTELENCE med en boostret PI og rifabutin bør brukes med forsiktighet p.g.a. risikoen for redusert eksponering overfor etravirin og risikoen for en økning av rifabutin og 25-O-desacetyl-rifabutin eksponeringen. Tett monitorering av virologisk respons og rifabutinrelaterte bivirkninger er anbefalt. Vennligst se produktinformasjonen for den samtidig boostrede PI for hvilken dosejustering av rifabutin som skal brukes.</p>
<b>BENZODIAZEPINER</b>		
Diazepam	Ikke undersøkt. Etravirin forventes å øke plasma- konsentrasjonen av diazepam.	Alternativer til diazepam bør vurderes.
<b>KORTIKOSTEROIDER</b>		
Deksametason (systemisk)	Ikke undersøkt. Deksametason forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av etravirin	Systemisk deksametason bør brukes med forsiktighet eller alternativer bør vurderes, særlig ved langvarig bruk.
<b>ØSTROGENBASERTE PREVENSJONSMIDLER</b>		
<p>Etinylestradiol 0,035 mg en gang daglig Noretindron 1 mg en gang daglig</p>	<p><u>etinylestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C<sub>min</sub> ↔ 1,09 (1,01-1,18) C<sub>max</sub> ↑ 1,33 (1,21-1,46)</p> <p><u>noretindron</u> AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C<sub>min</sub> ↓ 0,78 (0,68-0,90) C<sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,98-1,12)</p> <p><u>etravirin</u> AUC ↔<sup>a</sup> C<sub>min</sub> ↔<sup>a</sup> C<sub>max</sub> ↔<sup>a</sup></p>	<p>Kombinasjonen av østrogen- og/eller progesteronbaserte prevensjonsmidler og INTELENCE kan brukes uten dosejustering.</p>
<b>HEPATITT C-VIRUS (HCV) DIREKTEVIRKENDE ANTIVIRALE MIDLER</b>		
Ribavirin	Ikke undersøkt, men den renale eliminasjonen av ribavirin gir ikke grunn til å forvente interaksjon.	Kombinasjonen av INTELENCE og ribavirin kan brukes uten dosejusteringer.

Boceprevir Boceprevir 800 mg 3 ganger daglig + etravirin 200 mg hver 12. time	<u>boceprevir</u> AUC ↑ 1,10 (0,94-1,28) C <sub>max</sub> ↑ 1,10 (0,94-1,29) C <sub>min</sub> ↓ 0,88 (0,66-1,17) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,77 (0,66-0,91) C <sub>max</sub> ↓ 0,76 (0,68-0,85) C <sub>min</sub> ↓ 0,71 (0,54-0,95)	Klinisk signifikans av reduksjoner i etravirins farmakokinetiske parametre og boceprevirs C <sub>min</sub> i forbindelse med kombinasjonsbehandling med HIV-antiretrovirale legemidler som også påvirker farmakokinetikken til etravirin og/eller boceprevir, har ikke blitt undersøkt direkte. Økt klinisk og laboratoriebasert monitorering av HIV- og HCV-suppresjon anbefales.
Telaprevir 750 mg hver 8. time	<u>telaprevir</u> AUC ↓ 0,84 (0,71-0,98) C <sub>max</sub> ↓ 0,90 (0,79-1,02) C <sub>min</sub> ↓ 0,75 (0,61-0,92) <u>etravirin</u> AUC ↔ 0,94 (0,85-1,04) C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,84-1,03) C <sub>min</sub> ↔ 0,97 (0,86-1,10)	Kombinasjonen av INTELENCE og telaprevir kan brukes uten dosejustering.
<b>NATURLEGEMIDLER</b>		
Johannesurt ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ikke undersøkt. Johannesurt forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av etravirin.	Kombinasjonen anbefales ikke.
<b>HMG COA-REDUKTASEHEMMERE</b>		
Atorvastatin 40 mg en gang daglig	<u>atorvastatin</u> AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-OH-atorvastatin</u> AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C <sub>min</sub> ↔ 1,10 (1,02-1,19) C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,93-1,02)	INTELENCE kan gis sammen med atorvastatin uten dosejusteringer, men dosen av atorvastatin må kanskje endres basert på klinisk respons.
Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Ikke undersøkt. Ingen interaksjon mellom <u>pravastatin</u> og INTELENCE forventes. <u>Lovastatin</u> , <u>rosuvastatin</u> og <u>simvastatin</u> er CYP3A4-substrater som gitt samtidig med INTELENCE kan resultere i lavere plasmakonsentrasjoner av HMG CoA-reduktasehemmer. <u>Fluvastatin</u> og <u>rosuvastatin</u> metaboliseres av CYP2C9 og gitt samtidig med INTELENCE kan det føre til høyere plasmakonsentrasjoner av HMG CoA-reduktasehemmeren.	Dosejustering for disse HMG CoA-reduktasehemmerne kan være nødvendig.
<b>H<sub>2</sub>-RESEPTORANTAGONISTER</b>		
Ranitidin 150 mg to ganger daglig	<u>etravirin</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE kan gis samtidig med H <sub>2</sub> -reseptorantagonister uten dosejusteringer.

<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus	Ikke undersøkt. Etravirin forventes å redusere plasmakonsentrasjonene av ciklosporin, sirolimus og takrolimus.	Samtidig bruk av systemiske immunsuppressiva bør gjøres med forsiktighet fordi plasmakonsentrasjoner av ciklosporin, sirolimus og takrolimus kan påvirkes når de gis samtidig med INTELENCE.
<b>NARKOTISKE ANALGETIKA</b>		
Metadon individuell dosering fra 60 mg til 130 mg en gang daglig	<u>R(-) metadon</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C <sub>min</sub> ↔ 1,10 (1,02-1,19) C <sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,96-1,09) <u>S(+)</u> metadon AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C <sub>min</sub> ↔ 0,89 (0,81-0,98) C <sub>max</sub> ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Ingen endringer i metadon-dosering var nødvendig basert på klinisk status i løpet av eller etter perioden med samtidig bruk av INTELENCE.
<b>FOSFODIESTERASE, TYPE 5 (PDE-5)-HEMMERE</b>		
Sildenafil 50 mg enkelt dose Tadalafil Vardenafil	<u>sildenafil</u> AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-desmetyl-sildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Samtidig bruk av PDE-5-hemmere og INTELENCE kan kreve dosejustering av PDE-5 hemmeren for å få ønsket klinisk effekt.
<b>BLODPLATEAGGREGASJONHEMMERE</b>		
Klopidogrel	<i>In vitro</i> data viser at etravirin har hemmende effekt på CYP2C19. Det er derfor mulig at etravirin kan hemme metabolismen av klopidogrel til dennes aktive metabolitt ved slik hemming av CYP2C19 <i>in vivo</i> . Klinisk relevans for denne interaksjonen har ikke blitt vist.	Som forsiktighetsregel anbefales ikke samtidig bruk av etravirin og klopidogrel.
<b>PROTONPUMPEHEMMERE</b>		
Omeprazol 40 mg en gang daglig	<u>etravirin</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C <sub>min</sub> ND C <sub>max</sub> ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE kan tas sammen med protonpumpehemmere uten dosejusteringer.
<b>SELEKTIVE SEROTONIN REOPPTAKHEMMERE (SSRI)</b>		
Paroksetin 20 mg en gang daglig	<u>paroksetin</u> AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C <sub>min</sub> ↓ 0,87 (0,75-1,02) C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,95-1,20) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,98-1,17) C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE kan tas sammen med paroksetin uten dosejusteringer.

<sup>a</sup> Sammenligning basert på historisk kontroll

Merknad: I legemiddelinteraksjonsstudier ble det brukt ulike formuleringer og/eller doser av etravirin som førte til lignende eksponering og derfor er interaksjoner som er relevante for én formulering også relevant for den andre.

### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Som en generell regel, når det bestemmes å bruke antiretrovirale midler til å behandle HIV-infeksjon hos gravide kvinner, og dermed redusere risikoen for vertikal overføring av HIV til den nyfødte, bør data fra dyreforsøk samt klinisk erfaring hos gravide kvinner tas med i betraktningen ved vurdering av sikkerheten for fosteret.

Overføring via placenta er observert i drektige rotter, men det er ikke kjent om placentaoverføring av INTELENCE også kan forekomme hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Basert på data fra dyrestudier er det lite trolig at det er noen risiko for misdannelser hos mennesker. De kliniske dataene gir ikke grunnlag for bekymringer vedrørende sikkerheten, men de er svært begrensede.

### Amming

Det er ikke kjent om etravirin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Som en generell regel for å forhindre overføring av HIV, anbefales det at HIV-infiserte kvinner ikke under noen omstendighet ammer sine barn.

### Fertilitet

Ingen fertilitetsdata fra mennesker er tilgjengelige for etravirin. Det var ingen effekt på parring eller fertilitet hos rotter som ble behandlet med etravirin (se pkt. 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

INTELENCE har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som søvnnighet og svimmelhet er rapportert med samme insidens hos pasienter behandlet med INTELENCE som for placebo (se pkt. 4.8). Det foreligger ingen bevis på at INTELENCE kan endre pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner, men bivirkningsprofilen bør tas i betraktning.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsvurderingen er basert på alle data fra 1 203 pasienter i de placebokontrollerte fase III studiene DUET-1 og DUET-2 hos voksne HIV-1-infiserte pasienter som tidligere er behandlet med antiretrovirale midler; 599 av dem fikk INTELENCE (200 mg to ganger daglig) (se pkt. 5.1). I disse sammenslåtte studiene var median eksponeringstid 52,3 uker for pasientene i INTELENCE-gruppen.

De hyppigst rapporterte bivirkningene (insidens  $\geq 10$  % i INTELENCE-gruppen) av alle intensiteter som forekom i fase III studiene i var utslett (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 hodepine (10,9 % i INTELENCE-gruppen versus 12,7 % i placebogruppen). Frekvensen for frafall på grunn av bivirkninger var 7,2 % hos pasientene som fikk INTELENCE og 5,6 % hos de som fikk placebo. Den vanligste bivirkningen som førte til frafall var utslett (2,2 % i INTELENCE-gruppen versus 0 % i placebogruppen).

Utslett var oftest milde til moderate, generelt makulært til makulopapulært eller erytematøst, forekom oftest i den andre behandlingsuken, og forekom sjelden etter uke 4. Utslettet var oftest selvbegrensende, og var som regel over innen 1 til 2 uker ved kontinuerlig behandling (se pkt. 4.4). Frekvensen av utslett var høyere hos kvinner enn hos menn i INTELENCE-gruppen i DUET studiene (utslett  $\geq$  grad 2 ble rapportert hos 9/60 [15,0 %] kvinner og 51/539 [9,5 %] menn, og seponering som følge av utslett ble rapportert hos 3/60 [5,0 %] kvinner og 10/539 [1,9 %] menn) (se pkt. 4.4). Det var ingen kjønnsforskjeller med hensyn til alvorlighetsgrad eller avbrutt behandling på grunn av utslett. Det foreligger imidlertid begrenset mengde kliniske data, og en økt risiko for hudreaksjoner hos pasienter med tidligere NNRTI-assosierte hudreaksjoner kan ikke utelukkes (se pkt. 4.4).



### Oversikt over bivirkninger i tabellform

Rapporter om bivirkninger av moderat eller sterkere intensitet ( $\geq$  grad 2) hos pasienter behandlet med INTELENCE er oppsummert i tabell 2 (bakgrunnsregimer betegnes som "BR"). Unormale laboratorieverdier som anses å være bivirkninger er beskrevet i et avsnitt i tabell 2. Bivirkningene er presentert etter organklasser og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er beskrevet som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ). Sjeldne og svært sjeldne bivirkninger kan ikke detekteres på grunn av antallet pasienter som var inkludert i DUET-studiene.

<b>Tabell 2: DUET-1 og DUET-2 studiene</b>		
<b>Organklasser</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger (INTELENCE + BR versus Placebo + BR)</b>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	vanlige	trombocytopeni (1,3 % vs 1,5 %), anemi (4,0 % vs 3,8 %)
Forstyrrelser i immunsystemet	mindre vanlige	immunt rekonstitueringssyndrom (0,2 % vs 0,3 %), overfølsomhet overfor legemidler (0,8 % vs 1,2 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	vanlige	diabetes mellitus (1,3 % vs 0,2 %), hyperglykemi (1,5 % vs 0,7 %), hyperkolesterolemi (4,3 % vs 3,6 %), hypertriglyseridemi (6,3 % vs 4,3 %), hyperlipidemi (2,5 % vs 1,3 %)
	mindre vanlige	anoreksi (0,8 % vs 1,5 %), dyslipidemi (0,8 % vs 0,3 %)
Psykiatriske lidelser	vanlige	angst (1,7 % vs 2,6 %), søvnløshet (2,7 % vs 2,8 %)
	mindre vanlige	forvirringstilstand (0,2 % vs 0,2 %), desorientering (0,2 % vs 0,3 %), mareritt (0,2 % vs 0,2 %), søvnforstyrrelser (0,5 % vs 0,5 %), nervøsitet (0,2 % vs 0,3 %), unormale drømmer (0,2 % vs 0,2 %)
Nevrologiske sykdommer	vanlige	perifer nevropati (3,8 % vs 2,0 %), hodepine (3,0 % vs 4,5 %)
	mindre vanlige	epileptisk anfall (0,5 % vs 0,7 %), synkope (0,3 % vs 0,3 %), amnesi (0,3 % vs 0,5 %), skjelvninger (tremor) (0,2 % vs 0,3 %), somnolens (0,7 % vs 0,5 %), parestesi (0,7 % vs 0,7 %), hypoestesi (0,5 % vs 0,2 %), forlenget søvn (hypersomnia) (0,2 % vs 0 %), oppmerksomhetsforstyrrelser (0,2 % vs 0,2 %)
Øyesykdommer	mindre vanlige	tåkesyn (0,7 % vs 0 %)
Sykdommer i øre og labyrin	mindre vanlige	svimmelhet (vertigo) (0,2 % vs 0,5 %)
Hjertesykdommer	vanlige	myokardinfarkt (1,3 % vs 0,3 %)
	mindre vanlige	atrieflimmer (0,2 % vs 0,2 %), hjertekrampe (angina pectoris) (0,5 % vs 0,3 %)
Karsykdommer	vanlige	hypertensjon (3,2 % vs 2,5 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	mindre vanlige	bronkospasmer (0,2 % vs 0 %), anstrengelsesrelatert dyspné (0,5 % vs 0,5 %)
Gastrointestinale sykdommer	vanlige	gastroøsofagal reflukssykdom (1,8 % vs 1,0 %), diaré (7,0 % vs 11,3 %), oppkast (2,8 % vs 2,8 %), kvalme (5,2 % vs 4,8 %), abdominalsmerter (3,5 % vs 3,1 %), flatulens (1,5 % vs 1,0 %), gastritt (1,5 % vs 1,0 %)
	mindre vanlige	pankreatitt (0,7 % vs 0,3 %), blodig oppkast (0,2 % vs 0 %), stomatitt (0,2 % vs 0,2 %), forstoppelse (0,3 % vs 0,5 %), abdominal distensjon (0,7 % vs 1,0 %), munntørhet (0,3 % vs 0 %), oppkastfølelser (0,2 % vs 0 %)

Sykdommer i lever og galleveier	mindre vanlige	hepatitt (0,2 % vs 0,3 %), hepatisk steatose (0,3 % vs 0 %), cytolytisk hepatitt (0,3 % vs 0 %), hepatomegali (0,5 vs 0,2 %)
Hud- og underhudssykdommer	svært vanlige	utslett (10,0 % vs 3,5 %)
	vanlige	nattesvette (1,0 % vs 1,0 %)
	mindre vanlige	opphovnet ansikt (0,3 % vs 0 %), økt svetting (hyperhidrose) (0,5 % vs 0,2 %), prurigo (0,7 % vs 0,5 %), tørr hud (0,3 % vs 0,2 %)
Sykdommer i nyre og urinveier	vanlige	nyresvikt (2,7 % vs 2,0 %)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	mindre vanlige	gynekomasti (0,2 % vs 0 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	vanlige	utmattelse (fatigue) (3,5 % vs 4,6 %)
	mindre vanlige	sløvheter (0,2 % vs 0 %)

Andre bivirkninger av minst moderat intensitet observert i andre studier var angionevrotisk ødem, erytema multiforme og hemoragisk slag, hvorav ingen var rapportert hos flere enn 0,5 % av pasientene. Stevens-Johnson Syndrom (sjelden; < 0,1 %) og toksisk epidermal nekrolyse (svært sjeldent; < 0,01 %) er rapportert i løpet av den kliniske utviklingen av INTELENCE.

#### *Unormale laboratoriefunn*

Behandlingsutløste unormale laboratoriefunn (grad 3 eller 4) kategorisert som bivirkninger og rapportert hos  $\geq 2$  % av pasientene i henholdsvis INTELENCE-gruppen vs placebogruppen var økninger i amylase (8,9 % vs 9,4 %), kreatinin (2,0 % vs 1,7 %), lipase (3,4 % vs 2,6 %), total kolesterol (8,1 % vs 5,3 %), lipoprotein med lav tetthet (LDL) (7,2 % vs 6,6 %), triglyserider (9,2 % vs 5,8 %), glukose (3,5 % vs 2,4 %), alanin aminotransferase (ALAT) (3,7 % vs 2,0 %), aspartataminotransferase (ASAT) (3,2 % vs 2,0 %) og reduksjon av nøytrofile (5,0 % vs 7,4 %) og antall hvite blodlegemer (2,0 % vs 4,3 %).

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

##### *Metabolske parametre*

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

##### *Immunt rekonstitueringssyndrom*

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved igangsetting av kombinert antiretroviral behandling (CART) kan det oppstå en betennelsesreaksjon mot asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

##### *Osteonekrose*

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med kjente risikofaktorer, langtkommet HIV-sykdom eller langvarig kombinert antiretroviral terapi. Frekvensen av dette er ukjent (se pkt. 4.4).

#### Pediatrik populasjon (6 år til under 18 år)

Sikkerhetsvurderingen hos barn og ungdom er basert på uke 48 analyser i den enarmede fase II PIANO-studien hvor 101 HIV-1-infiserte pediatrike pasienter i alderen 6 år til under 18 år som veide minst 16 kg og tidligere var behandlet med antiretrovirale midler, fikk INTELENCE i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 5.1). Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos pediatrike pasienter var sammenlignbar med det som ses hos voksne. Utslett ble rapportert hyppigere hos kvinnelige forsøkspersoner enn hos mannlige forsøkspersoner (utslett  $\geq$  grad 2 ble rapportert hos 13/64 [20,3 %] kvinner og 2/37 [5,4 %] menn, og seponering som følge av utslett ble rapportert hos 4/64 [6,3 %] kvinner og 0/37 [0 %] menn) (se pkt. 4.4). Utslettet var oftest mildt til moderat, makulært/papulært og forekom i den andre behandlingsuken. Utslettet var oftest selvbegrensende, og gikk som regel over innen 1 uke ved kontinuerlig behandling.

### Andre spesielle populasjoner

#### *Pasienter med samtidig hepatitt B og/eller hepatitt C virusinfeksjon*

I den sammenslåtte analysen av DUET-1 og DUET-2, var det en tendens til at insidensen av leverrelaterte hendelser var høyere hos pasienter med flere infeksjoner behandlet med INTELENCE sammenlignet med pasienter med flere infeksjoner i placebogruppen. INTELENCE bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se også pkt. 4.4 og 5.2).

### Bivirkninger identifisert etter markedsføring av INTELENCE

Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert DRESS, er rapportert ved bruk av INTELENCE. Disse hypersensitivitetsreaksjonene var karakterisert av utslett, feber og involverer noen ganger organer (inkludert, men ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett ledsaget av feber, generelt nedsatt allmenntilstand, utmattelse, muskel- eller leddsmerter, blemmer, munnsår, konjunktivitt, hepatitt og eosinofili) (se pkt. 4.4).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det foreligger ingen data vedrørende symptomatisk overdosering med INTELENCE, men det er mulig at de hyppigste bivirkningene av INTELENCE, dvs. utslett, diaré, kvalme og hodepine, vil være de vanligst registrerte symptomene. Det finnes ingen spesifikk antidot ved overdosering med INTELENCE. Behandling av overdose med INTELENCE består av generelle støttetiltak som monitorering av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Hvis indisert kan eliminasjon av uabsorbert aktiv substans oppnås ved emese. Aktivt kull kan også brukes for å fjerne uabsorbert aktiv substans. Pga. etravirins sterke proteinbinding er det usannsynlig at dialyse kan fjerne den aktive substansen betydelig.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere, ATC kode: J05AG04.

#### Virkningsmekanisme

Etravirin er en NNRTI av humant immunsviktvirus type 1 (HIV-1). Etravirin binder seg direkte til reverstranskriptase (RT) og blokkerer de RNA-avhengige og DNA-avhengige DNA-polymeraseaktivitetene ved å bryte en forbindelse på enzymets katalytiske punkt.

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Etravirin viser aktivitet mot villtype HIV-1 i T-cellelinjer og primære celler med median EC<sub>50</sub> verdier fra 0,9 til 5,5 nM. Etravirin viser aktivitet mot HIV-1 gruppe M (subtyper A, B, C, D, E, F og G) med EC<sub>50</sub> verdier fra 0,3 til 1,7 nM og mot HIV-1 gruppe O primærisolater med EC<sub>50</sub> verdier fra 11,5 til 21,7 nM. I mangel på kliniske data anbefales ikke behandling av HIV-2-infeksjon med etravirin, selv om etravirin viser *in vitro* aktivitet mot villtype HIV-2 med median EC<sub>50</sub> verdier fra 5,7 til 7,2 µM. Etravirin opprettholder aktivitet mot HIV-1-virusstammer resistente mot nukleosid reverstranskriptase- og/eller proteasehemmere. I tillegg viser etravirin en foldendring (FC) i EC<sub>50</sub> ≤ 3 mot 60 % av 6171 NNRTI-resistente kliniske isolater.

### Resistens

Effekten av etravirin i relasjon til NNRTI-resistens ved baseline er hovedsakelig analysert med etravirin i kombinasjon med darunavir/ritonavir (DUET-1 og DUET-2). Boostrede proteasehemmere, som darunavir/ritonavir, viser en høyere barriere for resistens sammenlignet med andre klasser av antiretrovirale legemidler. Brytningspunktene for redusert effekt av etravirin (> 2 etravirinassosierte mutasjoner ved baseline, se punktet for kliniske resultater) sees når etravirin er gitt i kombinasjon med en boostret proteasehemmer. Dette brytningspunktet kan være lavere ved antiretroviral kombinasjonsterapi som ikke inkluderer en boostret proteasehemmer.

De mutasjonene som utviklet seg oftest hos pasienter med virologisk svikt overfor regimet som inneholdt INTELENCE i fase III studiene DUET-1 og DUET-2 var V108I, V179F, V179I, Y181C og Y181I. Disse oppsto vanligvis på bakgrunn av mange andre NNRTI-resistensassosierte mutasjoner (RAM). I alle de andre studiene utført med INTELENCE hos HIV-1-infiserte pasienter oppsto de følgende mutasjonene vanligvis: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C og H221Y.

### Kryssresistens

Etter virologisk svikt av et regime som inneholder etravirin er det ikke anbefalt å behandle pasientene med efavirenz og/eller nevirapin.

### Klinisk effekt og sikkerhet

*Voksne pasienter som har fått behandling tidligere*

#### Pivotal studier

Effektdokumentasjon for INTELENCE er basert på 48-ukers data fra to fase III studier, DUET-1 og DUET-2. Disse studiene hadde identisk design og effekten av INTELENCE var tilsvarende i de to studiene. Resultatene under er sammenslåtte data fra de to studiene.

#### Studiekarakteristika

- Design: randomisert (1:1), dobbeltblind, placebokontrollert
- Behandling: INTELENCE vs placebo, i tillegg til et bakgrunnsregime som inneholdt darunavir/ritonavir (DRV/r), utprøvd valgte N(t)RTI og valgfri bruk av enfuvirtid (ENF).
- Hovedinklusionskriterier:
  - HIV-1 plasma virusnivå > 5000 HIV-1 RNA kopier/ml ved screening
  - 1 eller flere NNRTI resistensassosierte mutasjoner (RAM) ved screening eller fra tidligere genotypiske analyser (dvs. "arkivert" (archived) resistens)
  - 3 eller flere primære PI- mutasjoner ved screening
  - På et stabilt antiretroviralt regime i minst 8 uker
- Stratifisering: Randomisering var stratifisert ved tiltenkt bruk av ENF i BR, tidligere bruk av darunavir og virusnivå ved screening.
- Virologisk respons var definert som oppnådd bekreftet ikke detekterbart virusnivå (< 50 HIV-1 RNA kopier/ml)

#### Sammendrag av effektresultater

<b>Tabell 3: DUET-1 og DUET-2 48-ukers sammenslåtte data</b>			
	INTELENCE + BR N=599	Placebo + BR N=604	Behandlingsforskjell (95 % KI)
<i>Baselinekarakteristika</i>			
Median plasma HIV-1 RNA	4,8 log <sub>10</sub> kopier/ml	4,8 log <sub>10</sub> kopier/ml	
Median CD4 celltall	99 x 10 <sup>6</sup> celler/l	109 x 10 <sup>6</sup> celler/l	
<i>Resultater</i>			
Bekreftet ikke-detekterbart virusnivå (< 50 HIV-1 RNA kopier/ml) <sup>a</sup> n (%)			

Totalt	363 (60,6 %)	240 (39,7 %)	20,9 % (15,3 %; 26,4 %) <sup>d</sup>
<i>De Novo</i> ENF	109 (71,2 %)	93 (58,5 %)	12,8 % (2,3 %; 23,2 %) <sup>f</sup>
Ikke <i>de novo</i> ENF	254 (57,0 %)	147 (33,0 %)	23,9 % (17,6 %; 30,3 %) <sup>f</sup>
< 400 HIV-1 RNA kopier/ml <sup>a</sup> n (%)	428 (71,5 %)	286 (47,4 %)	24,1 % (18,7 %; 29,5 %) <sup>d</sup>
HIV-1 RNA log <sub>10</sub> gjennomsnittlig endring fra baseline (log <sub>10</sub> kopier/ml) <sup>b</sup>	-2,25	-1.49	-0,6 (-0,8; -0,5) <sup>c</sup>
CD4 celledtall gjennomsnittlig endring fra baseline (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) <sup>c</sup>
Sykdom forbundet med AIDS og/eller død n (%)	35 (5,8 %)	59 (9,8 %)	-3,9 % (-6,9 %; -0,9 %) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Imputasjoner ifølge TLOVR algoritmen (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response; tid til tap av virologisk respons)

<sup>b</sup> En som ikke fullfører er mislykket; dvs. non-completer is failure (NC = F) imputasjon

<sup>c</sup> Behandlingsforskjeller er basert på minste kvadraters metode fra en ANCOVA modell som inkluderer stratifiseringsfaktorer. P-verdi < 0,0001 for gjennomsnittlig reduksjon av HIV-1 RNA; P-verdi = 0,0006 for gjennomsnittlig endring av CD4 celledtall

<sup>d</sup> Konfidensintervall rundt observerte forskjeller i responsrater; P-verdi < 0,0001 fra logistisk regresjonsmodell, inkludert stratifiseringsfaktorer

<sup>e</sup> Konfidensintervall rundt observerte forskjeller i responsrater; P-verdi = 0,0408

<sup>f</sup> Konfidensintervall rundt observerte forskjeller i responsrater; P-verdi fra CHM test som kontrollerer for stratifiseringsfaktorer = 0,0199 for *de novo*, og < 0,0001 for ikke *de novo*.

På grunn av en signifikant interaksjonseffekt mellom behandling og ENF, ble primæranalysen gjort for 2 ENF strata (pasienter som brukte ENF om igjen eller ikke brukte ENF versus pasienter som brukte ENF *de novo*). Resultater fra sammenslåtte data fra DUET-1 og DUET-2 ved 48 uker, viste at INTELENCE-gruppen var overlegen placebogruppen uavhengig om ENF var brukt *de novo* (p=0,0199) eller ikke (p=0,0001). Resultater fra denne analysen (uke 48 data) ved ENF stratum er vist i tabell 3.

Signifikant færre pasienter i INTELENCE-gruppen nådde et klinisk endepunkt (AIDS-definert sykdom og/eller død) sammenlignet med placebogruppen (p=0,0408).

En subgruppeanalyse av den virologiske responsen (definert som virusnivå < 50 HIV-1 RNA-kopier/ml) ved uke 48 ved baseline virusnivå og baseline CD4 tall (sammenslåtte DUET data) er presentert i tabell 4.

Tabell 4: DUET-1 og DUET-2 sammenslåtte data		
Subgrupper	Andel pasienter med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml uke 48	
	INTELENCE + BR N=599	Placebo + BR N=604
Baseline HIV-1 RNA < 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 %

Baseline CD4 tall (x 10 <sup>6</sup> /l)		
< 50	45,1 %	21,5 %
≥ 50 og < 200	65,4 %	47,6 %
≥ 200 og < 350	73,9 %	52,0 %
≥ 350	72,4 %	50,8 %

Merknad: Erstatning av manglende data (imputasjon) i følge TLOVR algoritmen (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response; tid til tap av virologisk respons)]

#### Baseline genotype eller fenotype og virologisk utfallsanalyse

I DUET-1 og DUET-2 var nærvær av 3 eller flere av de følgende mutasjonene ved baseline: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A og G190S, (INTELENCE RAM) forbundet med en redusert virologisk respons overfor INTELENCE (se tabell 5). Disse individuelle mutasjonene forekom i nærvær av andre NNRTI RAM. V179F forekom aldri uten Y181C.

Nye data vil kunne endre konklusjoner angående relevans av spesielle mutasjoner eller mutasjonsmønstre, og det anbefales at man alltid sjekker med oppdaterte tolkningssystemer for å analysere testresultater om resistens.

<b>Tabell 5: Andel pasienter med &lt; 50 HIV-1 RNA kopier/ml ved uke 48 ved baseline antall INTELENCE RAM i pasientpopulasjonen som ble ekskludert på grunn av ikke-virologisk svikt fra de sammenslåtte DUET-1 og DUET-2 studiene</b>		
Baseline antall INTELENCE RAM*	Etraviringerupper N=549	
	Brukt ENF tidligere/ikke brukt ENF	<i>De novo</i> ENF
For hele området	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	
For hele området	37,1 % (147/396)	64,1 % (93/145)

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

Merknad: alle pasienter i DUET studiene fikk et bakgrunnsregime som inneholdt darunavir/rtv, utprøvetvalgte NRTI og mulighet til å velge enfuvirtid.

Tilstedeværelsen av K103N alene, som var den mest prevalente NNRTI-mutasjonen i DUET-1 og DUET-2 ved baseline, ble ikke identifisert som en mutasjon forbundet med resistens overfor INTELENCE. Tilstedeværelsen av denne mutasjonen alene påvirket ikke responsen i INTELENCE-gruppen. Ytterligere data er nødvendig for å konkludere med hensyn til innflytelsen av K103N når assosiert med andre NNRTI mutasjoner.

Data fra DUET studiene indikerer at baseline foldendringen (FC) i EC<sub>50</sub> til etravirin var en prediktiv faktor for virologisk respons, med gradvis redusert respons observert over FC 3 og FC 13. FC subgrupper er basert på utvalgte pasientpopulasjoner i DUET-1 og DUET-2 og er ikke ment å representere klare kliniske grenser for påvirkning av INTELENCE.

#### Eksplorativ en-til-en sammenligning med proteasehemmer hos proteasehemmer-naive pasienter (forsøk TMC125-C227)

TMC125-C227 var en eksplorativ, randomisert, aktivt-kontrollert åpen studie, som undersøkte effekt og sikkerhet av INTELENCE i et behandlingsregime som ikke er godkjent under den nåværende indikasjonen. I TMC125-C227 studien ble INTELENCE (N=59) gitt sammen med 2 utprøvetvalgte NRTI (dvs. uten en ritonavirboostret PI), og sammenlignet med en utprøvetvalgt kombinasjon av PI med 2 NRTI (N=57). Forsøkspopulasjonen inkluderte PI-naive pasienter, som tidligere var behandlet med NNRTI og der det forelå bevis for resistens mot NNRTI.

I uke 12 var virologisk respons større i kontroll PI-gruppen (-2,2 log<sub>10</sub> kopier/ml fra baseline; n=53) sammenlignet med INTELENCE-gruppen (-1.4 log<sub>10</sub> kopier/ml fra baseline; n=40). Denne forskjellen mellom behandlingsgruppene var statistisk signifikant.

Basert på resultatene fra disse studiene, anbefales ikke INTELENCE brukt i kombinasjon med bare N(t)RTI hos pasienter som har opplevd virologisk svikt på behandlingsregimer som inneholder NNRTI og N(t)RTI.

#### Pediatrik populasjon

*Pediatrike pasienter (6 år til under 18 år) som har fått behandling tidligere*

PIANO er en enarmet fase II studie som vurderer farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av INTELENCE hos 101 HIV-1-infiserte pediatriske pasienter i alderen 6 år til under 18 år som veide minst 16 kg og tidligere var behandlet med antiretrovirale midler. Studien inkluderte pasienter på et stabilt antiretroviralt behandlingsregime med virologisk svikt, med et bekreftet HIV-1 RNA plasma virusnivå > 500 kopier/ml. Virusfølsomhet overfor INTELENCE ved screening var påkrevd.

Median baseline plasma HIV-1 RNA var 3,9 log<sub>10</sub> kopier/ml, og median baseline CD4 celletall var 385 x 10<sup>6</sup> celler/l.

<b>Tabell 6: Virologisk respons (ITT - TLOVR), endring fra baseline i log<sub>10</sub> virusnivå (NC = F) og endring fra baseline i CD4-prosent og -celletall (NC = F) i uke 24 i TMC125-C213 og de sammenslåtte DUET-studiene</b>				
<b>Studie Alder ved screening Behandlingsgruppe</b>	<b>TMC125-C213 6 til &lt; 12 år ETR N=41</b>	<b>TMC125-C213 12 til &lt; 18 år ETR N=60</b>	<b>TMC125-C213 6 til &lt; 18 år ETR N=101</b>	<b>Sammenslåtte DUET-studier ≥ 18 år ETR N=599</b>
<b>Virologiske parametre</b>				
Virusnivå < 50 kopier/ml i uke 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Virusnivå < 400 kopier/ml i uke 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
≥ 1 log <sub>10</sub> reduksjon fra baseline i uke 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Endring fra baseline i log <sub>10</sub> virusnivå (kopier/ml) i uke 24, gjennomsnitt (SE) og median (spredning)	-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)
<b>Immunologiske parametre</b>				
Endring fra baseline i CD4-celletall (x 10 <sup>6</sup> celler/l), gjennomsnitt (SE) og median (spredning)	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)
Endring fra baseline i CD4-prosent, median (spredning)	4 % (-9; 20)	3 % (-4; 14)	4 % (-9; 20)	3 % (-7; 23)

N = antall forsøkspersoner med data; n = antall observasjoner.

I uke 48 hadde 53,5 % av alle pediatriske pasienter et bekreftet ikke detekterbart virusnivå < 50 HIV-1 RNA kopier/ml i henhold til TLOVR-algoritmen. Andelen av pediatriske pasienter med < 400 HIV-1 RNA kopier/ml var 63,4 %. Gjennomsnittlig endring i plasma HIV-1 RNA fra baseline til uke 48 var -1,53 log<sub>10</sub> kopier/ml, og gjennomsnittlig CD4 celletalløkning fra baseline var 156 x 10<sup>6</sup> celler/l.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med INTELENCE i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved humant immunsviktvirusinfeksjon, i henhold til avgjørelsen i den gjeldende

”Paediatric Investigation Plan (PIP)”, for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

### Graviditet og postpartum

INTELENCE (200 mg b.i.d.), evaluert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler i en studie av 15 gravide kvinner i graviditetens andre og tredje trimester og postpartum, viste at eksponeringen av total etravirin var generelt høyere under graviditet sammenlignet med postpartum, men det omfattet i mindre grad eksponering av ubundet etravirin (se pkt. 5.2). Det var ingen nye kliniske relevante sikkerhetsfunn hos mødre eller nyfødte i denne studien.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Etravirins farmakokinetiske egenskaper er undersøkt hos voksne friske individer og hos voksne og pедиатriske HIV-infiserte pasienter som tidligere er behandlet flere ganger. Eksponering overfor etravirin var lavere (35-50 %) hos HIV-1-infiserte pasienter enn hos friske individer.

<b>Tabell 7: Populasjonsfarmakokinetiske estimater for etravirin 200 mg b.i.d. hos HIV-1-infiserte voksne forsøkspersoner (integreerte data fra fase III studier i uke 48)*</b>	
<b>Parameter</b>	<b>Etravirin 200 mg b.i.d. N = 575</b>
AUC <sub>12t</sub> (ng•timer/ml)	
Geometrisk gjennomsnitt ± standardavvik	4 522 ± 4 710
Median (spredning)	4 380 (458 – 59 084)
C <sub>0t</sub> (ng/ml)	
Geometrisk gjennomsnitt ± standardavvik	297 ± 391
Median (spredning)	298 (2 – 4 852)

\* Alle HIV-1-infiserte forsøkspersoner inkludert i kliniske fase III studier fikk darunavir/ritonavir 600/100 mg b.i.d. som del av sitt bakgrunnsregime. Derfor tar estimatene for de farmakokinetiske parametrene vist i tabellen høyde for reduksjoner i de farmakokinetiske parametrene for etravirin som følge av samtidig bruk av INTELENCE og darunavir/ritonavir.

Merk: Median proteinbindingsjustert EC50 for MT4 celler infisert med HIV-1/IIIB in vitro = 4 ng/ml.

### Absorpsjon

En intravenøs formulering av etravirin er ikke tilgjengelig, den absolutte biotilgjengeligheten av etravirin er derfor ukjent. Etter oralt inntak sammen med mat oppnås maksimal plasmakonsentrasjon av etravirin vanligvis innen 4 timer.

Hos friske individer påvirkes ikke absorpsjonen av etravirin av samtidig bruk av oral ranitidin eller omeprazol; legemidler som er kjent for å øke pH i magen.

### Effekt av mat på absorpsjon

Systemisk eksponering (AUC) for etravirin var redusert med omtrent 50 % når INTELENCE ble tatt fastende, sammenlignet med inntak etter et måltid. INTELENCE bør derfor tas etter et måltid.

### Distribusjon

Etravirin er bundet ca. 99,9 % til plasmaproteiner, først og fremst til albumin (99,6 %) og  $\alpha$ 1-syre glykoprotein (97,66 %-99,02 %) *in vitro*. Distribusjon av etravirin til andre områder (compartments) enn plasma (f.eks. cerebrospinalvæske, genitale sekreter) er ikke undersøkt hos mennesker.

### Biotransformasjon

*In vitro* forsøk med humane levermikrosomer (HLM) indikerer at etravirin primært gjennomgår oksidativ metabolisme ved det hepatiske cytokrom-CYP450 (CYP3A)-systemet og, i mindre grad, ved CYP2C-familien, etterfulgt av glukuronidering.

### Eliminasjon

Etter administrasjon av en radiomerket <sup>14</sup>C-etravirindose, kunne 93,7 % av den administrerte <sup>14</sup>C-etravirindosen gjenfinnes i fæces og 1,2 % av dosen i urin. Uendret etravirin utgjorde



81,2 % til 86,4 % av den administrerte dosen i fæces. Uendret etravirin i fæces er sannsynligvis uabsorbert legemiddel. Uendret etravirin ble ikke detektert i urin. Terminal eliminasjonshalveringstid av etravirin var ca. 30-40 timer.

### Spesielle populasjoner

#### *Pediatrik populasjon (6 år til under 18 år)*

Etravirins farmakokinetikk hos 101 HIV-1-infiserte pediatriske pasienter i alderen 6 år til under 18 år som veide minst 16 kg og tidligere var behandlet, viste at den vektbaserte doseringen medførte en etravirineksponering sammenlignbar med den hos voksne som får INTELENCE 200 mg b.i.d. (se pkt. 4.2 og 5.2) når det gis i en dose tilsvarende 5,2 mg/kg b.i.d. De populasjonsfarmakokinetiske estimatene for etravirins  $AUC_{12t}$  og  $C_{0t}$  er oppsummert i tabellen nedenfor.

<b>Tabell 8: Populasjonsfarmakokinetiske estimater for etravirin (alle doser kombinert) hos tidligere behandlede HIV-1-infiserte pediatriske pasienter i alderen 6 år til under 18 år (PIANO 48 ukers analyse)</b>	
Parameter	N = 101
$AUC_{12t}$ (ng•timer/ml)	
Geometrisk gjennomsnitt ± standardavvik	3,729 ± 4,305
Median (spredning)	4,560 (62 – 28,865)
$C_{0t}$ (ng/ml)	
Geometrisk gjennomsnitt ± standardavvik	205 ± 342
Median (spredning)	287 (2 – 2,276)

#### *Pediatrik populasjon (under 6 år)*

Etravirins farmakokinetikk i pediatriske pasienter under 6 år undersøkes for tiden. Det foreligger ikke tilstrekkelig mengde data til å anbefale en dose hos pediatriske pasienter som er under 6 år eller veier mindre enn 16 kg (se pkt. 4.2).

#### *Eldre*

Populasjonsfarmakokinetikkanalyser hos HIV-infiserte pasienter viste at etravirins farmakokinetikk ikke er vesentlig forskjellig i det undersøkte aldersområdet (18 til 77 år), med 6 individer i alderen 65 år eller eldre (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Kjønn*

Ingen signifikante farmakokinetiske forskjeller ble observert mellom menn og kvinner. Et begrenset antall kvinner ble inkludert i studiene.

#### *Rase*

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av etravirin hos HIV-infiserte pasienter viste ingen klar forskjell i eksponering for etravirin mellom kaukasiske, latinamerikanske og sorte individer. Andre rasers farmakokinetikk er ikke tilstrekkelig undersøkt.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Etravirin metaboliseres og elimineres hovedsakelig via leveren. I en studie som sammenlignet 8 pasienter med mild (Child-Pugh Klasse A) nedsatt leverfunksjon med 8 matchede kontroller og 8 pasienter med moderat (Child-Pugh Klasse B) nedsatt leverfunksjon med 8 matchede kontroller, var ikke den farmakokinetiske disposisjonen ved flerdose for etravirin endret hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Ubundne konsentrasjoner er imidlertid ikke undersøkt. Økt ubundet eksponering kan forventes. Det er ikke foreslått dosejustering, men det er anbefalt å være forsiktig hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. INTELENCE er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C) og er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Samtidig infeksjon med hepatitt B og/eller hepatitt C-virus*

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av DUET-1 og DUET-2 studiene viste redusert clearance (som potensielt kan føre til økt eksponering og endring av sikkerhetsprofilen) for INTELENCE hos HIV-1-infiserte pasienter som også var infisert med hepatitt B og/eller hepatitt C virus. Med tanke på de

begrensede dataene som er tilgjengelige hos pasienter med samtidig hepatitt B og/eller C infeksjon bør det utvises spesiell forsiktighet når INTELENCE brukes av disse pasientene (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### Nedsatt nyrefunksjon

Etravirins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Resultater fra en massebalansestudie med radioaktivt  $^{14}\text{C}$ -etravirin viste at  $< 1,2\%$  av den administrerte dosen av etravirin skilles ut i urinen. Det ble ikke detektert uendret legemiddel i urin, så det forventes ikke at nedsatt nyrefunksjon vil ha særlig innvirkning på eliminasjon av etravirin. Ettersom etravirin er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det usannsynlig at hemodialyse eller peritonealdialyse vil fjerne det i vesentlig grad (se pkt. 4.2).

#### Graviditet og postpartum

Studie TMC114HIV3015 evaluerte etravirin 200 mg b.i.d. i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler hos 15 gravide kvinner i graviditetens andre og tredje trimester og postpartum. Eksponeringen av total etravirin etter inntak av etravirin 200 mg b.i.d. som del av et antiretroviralt regime, var generelt høyere under graviditet sammenlignet med postpartum (se tabell 9). Forskjellen var mindre uttalt for eksponering av ubundet etravirin. Hos kvinner som fikk etravirin 200 mg b.i.d. ble det observert høyere gjennomsnittsverdier for  $C_{\max}$ ,  $\text{AUC}_{12\text{h}}$  og  $C_{\min}$  under graviditet sammenlignet med postpartum. I graviditetens 2. og 3. trimester var gjennomsnittsverdiene for disse parametrene sammenlignbare.

<b>Tabell 9: Farmakokinetiske resultater for total etravirin etter administrering av etravirin 200 mg b.i.d. som del av et antiretroviralt regime, i graviditetens 2. trimester, graviditetens 3. trimester og postpartum.</b>			
<b>Farmakokinetikk for etravirin (gjennomsnitt <math>\pm</math> SD, median)</b>	<b>etravirin 200 mg b.i.d. postpartum</b>	<b>etravirin 200 mg b.i.d. 2. trimester</b>	<b>etravirin 200 mg b.i.d. 3. trimester</b>
N	10	13	10a
$C_{\min}$ , ng/ml	269 $\pm$ 182 284	383 $\pm$ 210 346	349 $\pm$ 103 371
$C_{\max}$ , ng/ml	569 $\pm$ 261 528	774 $\pm$ 300 828	785 $\pm$ 238 694
$\text{AUC}_{12\text{h}}$ , time*ng/ml	5004 $\pm$ 2521 5246	6617 $\pm$ 2766 6836	6846 $\pm$ 1482 6028

<sup>a</sup> n = 9 for  $\text{AUC}_{12\text{h}}$

Hver forsøksperson fungerte som sin egen kontroll, og ved intraindividuell sammenligning var verdiene for total etravirin  $C_{\min}$ ,  $C_{\max}$  og  $\text{AUC}_{12\text{h}}$  hhv. 1,2, 1,4 og 1,4 ganger høyere i graviditetens 2. trimester sammenlignet med postpartum, og hhv. 1,1, 1,4 og 1,2 ganger høyere i graviditetens 3. trimester sammenlignet med postpartum.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyretoksikologistudier med etravirin er utført hos mus, rotter, kaniner og hunder. Hos mus var de identifiserte målorganene lever og koagulasjonssystemet. Blødende kardiomyopati ble bare observert hos mus av hankjønn og ble betraktet som sekundært til alvorlig koagulopati medierte via syntesen av vitamin K. Hos rotte var de identifiserte målorganene lever, tyroidea og koagulasjonssystemet. Eksponering hos mus var ekvivalent med human eksponering, mens hos rotter var det under klinisk eksponering ved anbefalt dose. Hos hund ble det observert endringer i lever og galleblære ved eksponering som var ca. 8 ganger høyere enn human eksponering observert ved den anbefalte dosen (200 mg 2 ganger daglig).

I en studie som ble utført hos rotter ble det ikke funnet noen effekter på parring eller fertilitet ved eksponeringsnivåer tilsvarende de hos mennesker ved klinisk anbefalte doser. Det var ingen teratogen effekt av etravirin hos rotter og kaniner ved eksponeringer tilsvarende de som er observert hos mennesker ved den anbefalte kliniske dosen. Etravirin hadde ingen effekt på avkommets utvikling

under amming eller etter avvenning ved eksponeringsnivåer hos mødrene tilsvarende de som er observert ved den anbefalte kliniske dosen.

Etravirin var ikke karsinogent hos rotter og hos hannmus. En økning i insidensen av hepatocellulær adenomer og karsinomer ble observert hos hunnmus. De observerte hepatocellulære funnene hos hunnmusene er generelt å betrakte som gnagerspesifikke, assosiert med induksjon av leverenzymmer og er av begrenset relevans for mennesker. Ved de høyest testede dosene var den systemiske eksponeringen (basert på AUC) av etravirin 0,6 ganger (hos mus) og mellom 0,2 og 0,7 ganger (hos rotter), i forhold til den observert hos mennesker ved den anbefalte terapeutiske dosen (200 mg to ganger daglig).

*In vitro* og *in vivo* studier med etravirin ga ingen bevis på mutagent potensiale.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Hypromellose  
Silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose  
MikrokrySTALLinsk cellulose  
Kolloidal vannfri silika  
Krysskarmellosenatrium  
Magnesiumstearat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år hvis flasken er uåpnet.  
6 uker etter åpning av flasken.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalflasken. Hold flasken godt lukket for å beskytte mot fuktighet. Ikke fjern posene med tørremiddel.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Flasken er en plastflaske av polyetylen med høy tetthet (HDPE) inneholdende 60 tabletter og 3 poser med tørremiddel, og er utstyrt med en polypropylen (PP) barnesikret lukking. Hver pakke inneholder en flaske.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Pasienter som ikke klarer å svelge tablett(e) hel(e) kan løse tablett(e) opp i et glass vann.

Pasienten bør instrueres om å gjøre følgende:

- legge tablett(e) i 5 ml (1 teskje) med vann, eller minst nok væske til å dekke legemidlet
- røre godt til vannet blir melkefarget
- hvis ønskelig, tilsette mer vann eller eventuelt appelsinjuice eller melk (pasienten bør ikke legge tablettene i appelsinjuice eller melk uten å tilsette vann først)
- drikke det umiddelbart
- skylle glasset flere ganger med vann, appelsinjuice eller melk og svelge all væske hver gang for å sikre at pasienten får med seg hele dosen.

Bruk av varm (> 40 °C) eller kullsyreholdig drikke bør unngås.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/468/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. august 2008  
Dato for siste fornyelse: 28. august 2013

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
04100 Borgo San Michele  
Latina  
Italia

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

INTELENCE 25 mg tabletter  
etravirin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 25 mg etravirin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalflasken. Hold flasken godt lukket for å beskytte mot fuktighet. Ikke fjern posene med tørremiddel.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/468/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

intenance 25 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN**

**FLASKEETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

INTELENCE 25 mg tabletter  
etravirin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 25 mg etravirin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalflasken. Hold flasken godt lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/468/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

INTELENCE 100 mg tabletter  
etravirin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 100 mg etravirin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalflasken. Hold flasken godt lukket for å beskytte mot fuktighet. Ikke fjern posene med tørremiddel.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/468/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

intenance 100 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN**

**FLASKEETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

INTELENCE 100 mg tabletter  
etravirin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 100 mg etravirin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalflasken. Hold flasken godt lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/468/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

INTELENCE 200 mg tabletter  
etravirin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 200 mg etravirin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalflasken. Hold flasken godt lukket for å beskytte mot fuktighet. Ikke fjern posene med tørremiddel.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/468/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

intenance 200 mg

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN**

**FLASKEETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

INTELENCE 200 mg tabletter  
etravirin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 200 mg etravirin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalflasken. Hold flasken godt lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/468/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **INTELENCE 25 mg tabletter** etravirin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva INTELENCE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker INTELENCE
3. Hvordan du bruker INTELENCE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer INTELENCE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva INTELENCE er og hva det brukes mot**

INTELENCE inneholder virkestoffet etravirin. INTELENCE tilhører en gruppe anti-HIV-legemidler som kalles ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere (NNRTI).

INTELENCE er et legemiddel som brukes i behandling av humant immunsviktvirus (HIV) infeksjon. INTELENCE virker ved å redusere mengde HIV i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for at sykdommer forbundet med HIV-infeksjon utvikler seg.

INTELENCE brukes i kombinasjon med andre anti-HIV-legemidler for å behandle voksne og barn som er 6 år eller eldre som er infisert med HIV og som har brukt andre anti-HIV-legemidler tidligere.

Legen din vil diskutere med deg hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

#### **2. Hva du må vite før du bruker INTELENCE**

##### **Bruk ikke INTELENCE**

- dersom du er allergisk overfor etravirin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker INTELENCE.

INTELENCE kurerer ikke HIV-infeksjon. Det er del av en behandling for å redusere mengde virus i blodet. Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Folk som tar INTELENCE kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med HIV- infeksjon. Hold jevnlig kontakt med legen din.

### Eldre personer

INTELENCE er bare brukt hos et begrenset antall pasienter på 65 år eller eldre. Hvis du tilhører denne aldersgruppen, vennligst diskutér bruk av INTELENCE med din lege.

### Skjelettproblemer

Noen pasienter som tar kombinasjoner av antiretroviral behandling kan utvikle en skjelettsykdom som kalles osteonekrose (død av benvev forårsaket av tap av blodforsyning til benet). Blant annet lengden av kombinert antiretroviral behandling, kortikosteroidbruk, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon og høyere kroppsmasseindeks, kan være noen av de mange risikofaktorene for å utvikle denne sykdommen. Tegn på osteonekrose er stivhet, verk og smerter i ledd (særlig i hofte, kne og skulder) og vanskeligheter med bevegelse. Hvis du merker noen av disse symptomene vennligst informér legen din.

### Fortell legen om din situasjon

Forsikre deg om at du har sjekket de følgende punktene og fortell legen din om noen av dem angår deg.

- Snakk med legen hvis du får **utslett**. Hvis utslett oppstår, viser det seg vanligvis kort tid etter igangsetting av anti-HIV behandling med INTELENCE og forsvinner som regel innen en til to uker, selv om man fortsetter å bruke legemidlet. Under behandling med INTELENCE kan du av og til få hypersensitivitetsreaksjoner (allergiske reaksjoner inkludert utslett og feber, men også hevelse i ansiktet, tunge eller svelg, puste- og svelgeproblemer) som kan være potensielt livstruende. Vennligst kontakt legen din umiddelbart hvis du får hypersensitivitetsreaksjon. Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle symptomene og om behandlingen med INTELENCE må stoppe. Hvis behandlingen er stoppet på grunn av en hypersensitivitetsreaksjon, skal du ikke gjenoppta behandling med INTELENCE.
- Fortell legen om du har eller har hatt **leverproblemer**, inkludert hepatitt B og/eller C. Legen din vil vurdere hvor alvorlige leverproblemer du har før det avgjøres om du kan ta INTELENCE.
- Fortell legen din umiddelbart om du merker **symptomer på infeksjon**. Hos noen pasienter med langtkommet HIV-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter igangsatt anti-HIV-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons og at de gjør kroppen i stand til å kjempe mot infeksjoner som kan ha vært tilstede uten tydelige symptomer.
- I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

### **Barn og ungdom**

Ikke gi dette legemidlet til barn som er under 6 år eller veier mindre enn 16 kg da mulig nytte og risiko enda ikke har blitt fastslått.

### **Andre legemidler og INTELENCE**

INTELENCE kan påvirke eller påvirkes av andre legemidler. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

I de fleste tilfeller kan INTELENCE kombineres med anti-HIV-legemidler fra andre klasser. Det er imidlertid noen kombinasjoner som bør unngås. I andre tilfeller kan økt monitorering og/eller endring i dosen av legemidlet være nødvendig. Fortell derfor alltid legen din hvilke andre anti-HIV-legemidler du tar. Videre er det viktig at du leser pakningsvedleggene som følger med disse legemidlene nøye. Følg nøye legens råd om hvilke legemidler som kan kombineres.

### **Det er ikke anbefalt å kombinere INTELENCE med noen av de følgende legemidlene:**

- tipranavir/ritonavir (anti-HIV-legemidler)
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (legemidler for å hindre epileptiske anfall)

- rifampicin fordi det er kontraindisert sammen med forsterkede proteasehemmere og rifapentin (legemidler for å behandle infeksjoner som tuberkulose)
- produkter som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) (et naturlegemiddel mot depresjon).

Hvis du tar noen av disse legemidlene, be legen din om råd.

**Effekten av INTELENCE eller andre legemidler kan påvirkes** hvis du tar INTELENCE sammen med noen av de følgende legemidlene. Fortell legen din hvis du tar:

- amiodaron, bepridil, digoksin, disopyramid, flekainid, lidokain, meksiletin, propafenon og kinidin (legemidler for å behandle visse hjertelidelser, for eksempel unormal hjerterytme)
- warfarin (et legemiddel brukt for å redusere blodlevring). Legen din må undersøke blodet ditt.
- flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (legemidler for å behandle soppinfeksjoner)
- klaritromycin, rifabutin (antibiotika)
- artemeter/lumefantrin (et legemiddel for å behandle malaria)
- diazepam (legemidler for å behandle søvnproblemer og/eller angst)
- deksametason (et kortikosteroid brukt i en mengde tilstander som inflammasjon og allergiske reaksjoner)
- boceprevir (et legemiddel for å behandle hepatitt C-virusinfeksjon)
- atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, rosuvastatin, simvastatin (kolesterolsenkende legemidler)
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus (immunsuppressive legemidler)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (legemidler for å behandle erektil dysfunksjon og/eller lungearteriehypertensjon)
- klopidogrel (et legemiddel som forhindrer blodpropper).

### **Graviditet og amming**

Fortell legen din umiddelbart om du er gravid. Gravide kvinner bør ikke ta INTELENCE hvis ikke legen deres har bestemt det spesielt. HIV-infiserte mødre må ikke amme på grunn av muligheten for å smitte barnet med HIV.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Du skal ikke kjøre eller bruke maskiner hvis du føler deg trøtt eller svimmel etter at du har tatt medisinen din.

### **INTELENCE inneholder laktose**

INTELENCE tabletter inneholder laktose. Hvis legen din har fortalt deg at du har intoleranse mot noen typer sukker (laktose), kontakt legen din før du tar dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker INTELENCE**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Bruk hos voksne**

Den anbefalte dosen av INTELENCE er to tabletter to ganger daglig.  
Ta to 100 mg INTELENCE tabletter rett etter et måltid om morgenen.  
Ta to 100 mg INTELENCE tabletter rett etter et måltid om kvelden.

### **Bruk hos barn og ungdom som er 6 år eller eldre og veier minst 16 kg**

Legen finner den riktige dosen basert på barnets kroppsvekt.  
Legen informerer deg om nøyaktig hvor mye INTELENCE barnet skal ta.

Slutt ikke å gi INTELENCE uten å rådføre deg med barnets lege.



De andre HIV-legemidlene som brukes i kombinasjon med INTELENCE skal tas av barnet slik barnets lege har anbefalt.

### Instruksjoner for bruk av INTELENCE for alle pasienter

Det er viktig at du tar INTELENCE rett etter et måltid. Hvis du tar INTELENCE på tom mage vil bare halve mengden av INTELENCE tas opp i kroppen. Følg legens råd vedrørende hvilken type måltid du bør ta sammen med INTELENCE.

Svelg INTELENCE tablett(en) hel(e) med et glass vann. Ikke tygg tablett(en). Tablett(en) kan deles i to like doser.

- Hvis du ikke klarer å svelge INTELENCE tablett(en) hel(e), kan du gjøre følgende:
  - legge tablett(en) i 5 ml (1 teskje) vann, eller minst nok væske til å dekke legemidlet
  - røre godt til vannet blir melkefarget
  - hvis ønskelig, tilsette mer vann eller eventuelt appelsinjuice eller melk (ikke legg tablettene i appelsinjuice eller melk uten å tilsette vann først)
  - drikke det umiddelbart
  - skylle glasset flere ganger med vann, appelsinjuice eller melk, og svelge all væske hver gang så du er sikker på å få med deg hele dosen.
- Bruk ikke varm (> 40 °C) eller kullsyreholdig drikke når INTELENCE tablett(er) inntas.

### Fjerning av den barnesikre korken



Plastflasken har en barnesikker skrukork som skal åpnes som følger:

- Dytt plastskrukorken ned samtidig som den vrir mot klokken.
- Fjern den løse korken.

### Dersom du tar for mye av INTELENCE

Kontakt legen din eller apoteket med en gang. De vanligste bivirkningene av INTELENCE er utslett, diaré, kvalme og hodepine (se pkt. ”4. Mulige bivirkninger”).

### Dersom du har glemt å ta INTELENCE

Hvis du oppdager det **innen 6 timer etter at du vanligvis tar INTELENCE**, så må du ta tablett(en) så fort som mulig. Ta alltid tablett(en) etter et måltid. Ta så den neste dosen til vanlig tid. Hvis du merker det **etter 6 timer**, la være å ta tablett(en) og ta den neste dosen som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

### Ikke avbryt INTELENCE behandlingen uten å snakke med legen din først

HIV-behandling kan gi økt følelse av velvære. Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte å bruke INTELENCE eller de andre anti-HIV-legemidlene du bruker. Å gjøre det vil øke sjansen for at viruset skal utvikle resistens. Snakk med legen din først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Frekvensen av bivirkninger forbundet med INTELENCE er angitt nedenfor.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- hudutslett. Utslettet er vanligvis mildt til moderat. Sjeldne tilfeller av svært alvorlig og potensielt livstruende utslett er rapportert. Det er derfor viktig at du umiddelbart kontakter legen din hvis du får utslett. Legen din vil gi deg råd om hvordan du skal forholde deg til symptomene dine og om behandling med INTELENCE må avsluttes.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- hodepine, en lett kilende følelse eller smerte i hender eller føtter, nummenhet, trøtthet, søvnløshet, angst
- diaré, kvalme, oppkast, halsbrann, magesmerter, betennelse i magen, luftplager
- nyresvikt, høyt blodtrykk, hjerteinfarkt, diabetes
- nattlig svette.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- hjertekrampe (angina), ujevn hjerterytme
- tap av følsomhet i huden, døsighet, skjelving, besvimelse, søvnløshet, hukommelsestap, epileptiske anfall, slag, oppmerksomhetsforstyrrelser
- uklart syn, svimmelhet, dørskhet
- pustevansker
- munntørrhet, betennelse i munnen, oppkastfølelse, forstoppelse, oppblåsthet i magen, bukspyttkjertelbetennelse, blodig oppkast, tap av appetitt
- utstrakt svetting, kløe, tørr hud, oppsvulming av ansiktet og/eller hals
- allergiske reaksjoner (overfølsomhet), symptomer på infeksjon (f.eks. forstørrede lymfeknuder og feber)
- leverproblemer som hepatitt
- oppsvulmede bryster hos menn
- søvnforstyrrelser, unormale drømmer, forvirring, desorientering, nervøsitet.

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner karakterisert ved utslett samtidig med feber og organinflammasjon som hepatitt.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer INTELENCE**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen og på flasken etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

INTELENCE tabletter skal oppbevares i originalflasken. Hold flasken godt lukket for å beskytte mot fuktighet. Flasken inneholder 2 små poser (tørremiddel) for å holde tablettene tørre. Disse posene bør være i flasken hele tiden og skal ikke spises.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetningen av INTELENCE

- Virkestoffet er etravirin. Hver INTELENCE tablett inneholder 25 mg etravirin.
- Andre innholdsstoffer er hypromellose, mikrokrystallinsk cellulose, kolloidal vannfri silika, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat og laktose (som monohydrat).

### Hvordan INTELENCE ser ut og innholdet i pakningen

Dette legemidlet leveres som hvite til off-white, ovale tabletter, med delestrek og "TMC" på en side. Tabletten kan deles i to like doser. En plastflaske inneholder 120 tabletter og 2 poser for å holde tablettene tørre.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

### Tilvirker

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04100 Borgo San Michele, Latina, Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

#### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

#### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel: +420 227 012 227

#### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

#### Danmark

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

#### Malta

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Hal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

#### Deutschland

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-955

#### Nederland

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hłżecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **INTELENCE 100 mg tabletter** etravirin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva INTELENCE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker INTELENCE
3. Hvordan du bruker INTELENCE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer INTELENCE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva INTELENCE er og hva det brukes mot**

INTELENCE inneholder virkestoffet etravirin. INTELENCE tilhører en gruppe anti-HIV-legemidler som kalles ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere (NNRTI).

INTELENCE er et legemiddel som brukes i behandling av humant immunsviktvirus (HIV) infeksjon. INTELENCE virker ved å redusere mengde HIV i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for at sykdommer forbundet med HIV-infeksjon utvikler seg.

INTELENCE brukes i kombinasjon med andre anti-HIV-legemidler for å behandle voksne og barn som er 6 år eller eldre som er infisert med HIV og som har brukt andre anti-HIV-legemidler tidligere.

Legen din vil diskutere med deg hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

#### **2. Hva du må vite før du bruker INTELENCE**

##### **Bruk ikke INTELENCE**

- dersom du er allergisk overfor etravirin eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker INTELENCE.

INTELENCE kurerer ikke HIV-infeksjon. Det er del av en behandling for å redusere mengde virus i blodet. Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Folk som tar INTELENCE kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med HIV- infeksjon. Hold jevnlig kontakt med legen din.

### Eldre personer

INTELENCE er bare brukt hos et begrenset antall pasienter på 65 år eller eldre. Hvis du tilhører denne aldersgruppen, vennligst diskutér bruk av INTELENCE med din lege.

### Skjelettproblemer

Noen pasienter som tar kombinasjoner av antiretroviral behandling kan utvikle en skjelettsykdom som kalles osteonekrose (død av benvev forårsaket av tap av blodforsyning til benet). Blant annet lengden av kombinert antiretroviral behandling, kortikosteroidbruk, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon og høyere kroppsmasseindeks, kan være noen av de mange risikofaktorene for å utvikle denne sykdommen. Tegn på osteonekrose er stivhet, verk og smerter i ledd (særlig i hofte, kne og skulder) og vanskeligheter med bevegelse. Hvis du merker noen av disse symptomene vennligst informér legen din.

### Fortell legen om din situasjon

Forsikre deg om at du har sjekket de følgende punktene og fortell legen din om noen av dem angår deg.

- Snakk med legen hvis du får **utslett**. Hvis utslett oppstår, viser det seg vanligvis kort tid etter igangsetting av anti-HIV behandling med INTELENCE og forsvinner som regel innen en til to uker, selv om man fortsetter å bruke legemidlet. Under behandling med INTELENCE kan du av og til få hypersensitivitetsreaksjoner (allergiske reaksjoner inkludert utslett og feber, men også hevelse i ansiktet, tunge eller svelg, puste- og svelgeproblemer) som kan være potensielt livstruende. Vennligst kontakt legen din umiddelbart hvis du får hypersensitivitetsreaksjon. Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle symptomene og om behandlingen med INTELENCE må stoppe. Hvis behandlingen er stoppet på grunn av en hypersensitivitetsreaksjon, skal du ikke gjenoppta behandling med INTELENCE.
- Fortell legen om du har eller har hatt **leverproblemer**, inkludert hepatitt B og/eller C. Legen din vil vurdere hvor alvorlige leverproblemer du har før det avgjøres om du kan ta INTELENCE.
- Fortell legen din umiddelbart om du merker **symptomer på infeksjon**. Hos noen pasienter med langtkommet HIV-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter igangsatt anti-HIV-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons og at de gjør kroppen i stand til å kjempe mot infeksjoner som kan ha vært tilstede uten tydelige symptomer.
- I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

### **Barn og ungdom**

Ikke gi dette legemidlet til barn som er under 6 år eller veier mindre enn 16 kg da mulig nytte og risiko enda ikke har blitt fastslått.

### **Andre legemidler og INTELENCE**

INTELENCE kan påvirke eller påvirkes av andre legemidler. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

I de fleste tilfeller kan INTELENCE kombineres med anti-HIV-legemidler fra andre klasser. Det er imidlertid noen kombinasjoner som bør unngås. I andre tilfeller kan økt monitorering og/eller endring i dosen av legemidlet være nødvendig. Fortell derfor alltid legen din hvilke andre anti-HIV-legemidler du tar. Videre er det viktig at du leser pakningsvedleggene som følger med disse legemidlene nøye. Følg nøye legens råd om hvilke legemidler som kan kombineres.

### **Det er ikke anbefalt å kombinere INTELENCE med noen av de følgende legemidlene:**

- tipranavir/ritonavir (anti-HIV-legemidler)
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (legemidler for å hindre epileptiske anfall)

- rifampicin fordi det er kontraindisert sammen med forsterkede proteasehemmere og rifapentin (legemidler for å behandle infeksjoner som tuberkulose)
- produkter som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) (et naturlegemiddel mot depresjon).

Hvis du tar noen av disse legemidlene, be legen din om råd.

**Effekten av INTELENCE eller andre legemidler kan påvirkes** hvis du tar INTELENCE sammen med noen av de følgende legemidlene. Fortell legen din hvis du tar:

- amiodaron, bepridil, digoksin, disopyramid, flekainid, lidokain, meksiletin, propafenon og kinidin (legemidler for å behandle visse hjertelidelser, for eksempel unormal hjerterytme)
- warfarin (et legemiddel brukt for å redusere blodlevring). Legen din må undersøke blodet ditt.
- flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (legemidler for å behandle soppinfeksjoner)
- klaritromycin, rifabutin (antibiotika)
- artemeter/lumefantrin (et legemiddel for å behandle malaria)
- diazepam (legemidler for å behandle søvnproblemer og/eller angst)
- deksametason (et kortikosteroid brukt i en mengde tilstander som inflammasjon og allergiske reaksjoner)
- boceprevir (et legemiddel for å behandle hepatitt C-virusinfeksjon)
- atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, rosuvastatin, simvastatin (kolesterolsenkende legemidler)
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus (immunsuppressive legemidler)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (legemidler for å behandle erektil dysfunksjon og/eller lungearteriehypertensjon)
- klopidogrel (et legemiddel som forhindrer blodpropper).

### **Graviditet og amming**

Fortell legen din umiddelbart om du er gravid. Gravide kvinner bør ikke ta INTELENCE hvis ikke legen deres har bestemt det spesielt. HIV-infiserte mødre må ikke amme på grunn av muligheten for å smitte barnet med HIV.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Du skal ikke kjøre eller bruke maskiner hvis du føler deg trøtt eller svimmel etter at du har tatt medisinen din.

### **INTELENCE inneholder laktose**

INTELENCE tabletter inneholder laktose. Hvis legen din har fortalt deg at du har intoleranse mot noen typer sukker (laktose), kontakt legen din før du tar dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker INTELENCE**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Bruk hos voksne**

Den anbefalte dosen av INTELENCE er to tabletter to ganger daglig.  
Ta to 100 mg INTELENCE tabletter rett etter et måltid om morgenen.  
Ta to 100 mg INTELENCE tabletter rett etter et måltid om kvelden.

### **Bruk hos barn og ungdom som er 6 år eller eldre og veier minst 16 kg**

Legen finner den riktige dosen basert på barnets kroppsvekt.  
Legen informerer deg om nøyaktig hvor mye INTELENCE barnet skal ta.

Slutt ikke å gi INTELENCE uten å rådføre deg med barnets lege.



De andre HIV-legemidlene som brukes i kombinasjon med INTELENCE skal tas av barnet slik barnets lege har anbefalt.

### **Instruksjoner for bruk av INTELENCE for alle pasienter**

Det er viktig at du tar INTELENCE rett etter et måltid. Hvis du tar INTELENCE på tom mage vil bare halve mengden av INTELENCE tas opp i kroppen. Følg legens råd vedrørende hvilken type måltid du bør ta sammen med INTELENCE.

Svelg INTELENCE tablett(en) hel(e) med et glass vann. Ikke tygg tablett(en).

- Hvis du ikke klarer å svelge INTELENCE tablett(en) hel(e), kan du gjøre følgende:
  - legge tablett(en) i 5 ml (1 teskje) vann, eller minst nok væske til å dekke legemidlet
  - røre godt til vannet blir melkefarget
  - hvis ønskelig, tilsette mer vann eller eventuelt appelsinjuice eller melk (ikke legg tablettene i appelsinjuice eller melk uten å tilsette vann først)
  - drikke det umiddelbart
  - skylle glasset flere ganger med vann, appelsinjuice eller melk, og svelge all væske hver gang så du er sikker på å få med deg hele dosen.
- Bruk ikke varm (> 40 °C) eller kullsyreholdig drikke når INTELENCE tablett(er) inntas.

### **Fjerning av den barnesikre korken**



Plastflasken har en barnesikker skrukork som skal åpnes som følger:

- Dytt plastskrukorken ned samtidig som den vrir mot klokken.
- Fjern den løse korken.

### **Dersom du tar for mye av INTELENCE**

Kontakt legen din eller apoteket med en gang. De vanligste bivirkningene av INTELENCE er utslett, diaré, kvalme og hodepine (se pkt. ”4. Mulige bivirkninger”).

### **Dersom du har glemt å ta INTELENCE**

Hvis du oppdager det **innen 6 timer etter at du vanligvis tar INTELENCE**, så må du ta tablett(en) så fort som mulig. Ta alltid tablett(en) etter et måltid. Ta så den neste dosen til vanlig tid. Hvis du merker det **etter 6 timer**, la være å ta tablett(en) og ta den neste dosen som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

### **Ikke avbryt INTELENCE behandlingen uten å snakke med legen din først**

HIV-behandling kan gi økt følelse av velvære. Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte å bruke INTELENCE eller de andre anti-HIV-legemidlene du bruker. Å gjøre det vil øke sjansen for at viruset skal utvikle resistens. Snakk med legen din først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Frekvensen av bivirkninger forbundet med INTELENCE er angitt nedenfor.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- hudutslett. Utslettet er vanligvis mildt til moderat. Sjeldne tilfeller av svært alvorlig og potensielt livstruende utslett er rapportert. Det er derfor viktig at du umiddelbart kontakter legen din hvis du får utslett. Legen din vil gi deg råd om hvordan du skal forholde deg til symptomene dine og om behandling med INTELENCE må avsluttes.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- hodepine, en lett kilende følelse eller smerte i hender eller føtter, nummenhet, trøtthet, søvnløshet, angst
- diaré, kvalme, oppkast, halsbrann, magesmerter, betennelse i magen, luftplager
- nyresvikt, høyt blodtrykk, hjerteinfarkt, diabetes
- nattlig svette.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- hjertekrampe (angina), ujevn hjerterytme
- tap av følsomhet i huden, døsigheit, skjelving, besvimelse, søvnnighet, hukommelsestap, epileptiske anfall, slag, oppmerksomhetsforstyrrelser
- uklart syn, svimmelhet, dorskhet
- pustevansker
- munntørrhet, betennelse i munnen, oppkastfønnelse, forstoppelse, oppblåsthet i magen, bukspyttkjertelbetennelse, blodig oppkast, tap av appetitt
- utstrakt svetting, kløe, tørr hud, oppsvulming av ansiktet og/eller hals
- allergiske reaksjoner (overfølsomhet), symptomer på infeksjon (f.eks. forstørrede lymfeknuter og feber)
- leverproblemer som hepatitt
- oppsvulmede bryster hos menn
- søvnforstyrrelser, unormale drømmer, forvirring, desorientering, nervøsitet.

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner karakterisert ved utslett samtidig med feber og organinflammasjon som hepatitt.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer INTELENCE**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen og på flasken etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

INTELENCE tabletter skal oppbevares i originalflasken. Hold flasken godt lukket for å beskytte mot fuktighet. Flasken inneholder tre små poser (tørremiddel) for å holde tablettene tørre. Disse posene bør være i flasken hele tiden og skal ikke spises.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetningen av INTELENCE

- Virkestoffet er etravirin. Hver INTELENCE tablett inneholder 100 mg etravirin.
- Andre innholdsstoffer er hypromellose, mikrokrystallinsk cellulose, kolloidal vannfri silika, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat og laktose (som monohydrat).

### Hvordan INTELENCE ser ut og innholdet i pakningen

Dette legemidlet leveres som hvite til off-white, ovale tabletter, med "T125" på en side og "100" på den andre siden.

En plastflaske inneholder 120 tabletter og 3 poser for å holde tablettene tørre.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

### Tilvirker

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04100 Borgo San Michele, Latina, Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

#### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

#### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel: +420 227 012 227

#### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

#### Danmark

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

#### Malta

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Hal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

#### Deutschland

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-955

#### Nederland

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżdecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **INTELENCE 200 mg tabletter** etravirin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva INTELENCE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker INTELENCE
3. Hvordan du bruker INTELENCE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer INTELENCE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva INTELENCE er og hva det brukes mot**

INTELENCE inneholder virkestoffet etravirin. INTELENCE tilhører en gruppe anti-HIV-legemidler som kalles ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere (NNRTI).

INTELENCE er et legemiddel som brukes i behandling av humant immunsviktvirus (HIV) infeksjon. INTELENCE virker ved å redusere mengde HIV i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for at sykdommer forbundet med HIV-infeksjon utvikler seg.

INTELENCE brukes i kombinasjon med andre anti-HIV-legemidler for å behandle voksne og barn som er 6 år eller eldre som er infisert med HIV og som har brukt andre anti-HIV-legemidler tidligere.

Legen din vil diskutere med deg hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

#### **2. Hva du må vite før du bruker INTELENCE**

##### **Bruk ikke INTELENCE**

- dersom du er allergisk overfor etravirin eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker INTELENCE.

INTELENCE kurerer ikke HIV-infeksjon. Det er del av en behandling for å redusere mengde virus i blodet. Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Folk som tar INTELENCE kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med HIV- infeksjon. Hold jevnlig kontakt med legen din.

### Eldre personer

INTELENCE er bare brukt hos et begrenset antall pasienter på 65 år eller eldre. Hvis du tilhører denne aldersgruppen, vennligst diskutér bruk av INTELENCE med din lege.

### Skjelettproblemer

Noen pasienter som tar kombinasjoner av antiretroviral behandling kan utvikle en skjelettsykdom som kalles osteonekrose (død av benvev forårsaket av tap av blodforsyning til benet). Blant annet lengden av kombinert antiretroviral behandling, kortikosteroidbruk, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon og høyere kroppsmasseindeks, kan være noen av de mange risikofaktorene for å utvikle denne sykdommen. Tegn på osteonekrose er stivhet, verk og smerter i ledd (særlig i hofte, kne og skulder) og vanskeligheter med bevegelse. Hvis du merker noen av disse symptomene vennligst informér legen din.

### Fortell legen om din situasjon

Forsikre deg om at du har sjekket de følgende punktene og fortell legen din om noen av dem angår deg.

- Snakk med legen hvis du får **utslett**. Hvis utslett oppstår, viser det seg vanligvis kort tid etter igangsetting av anti-HIV behandling med INTELENCE og forsvinner som regel innen en til to uker, selv om man fortsetter å bruke legemidlet. Under behandling med INTELENCE kan du av og til få hypersensitivitetsreaksjoner (allergiske reaksjoner inkludert utslett og feber, men også hevelse i ansiktet, tunge eller svelg, puste- og svelgeproblemer) som kan være potensielt livstruende. Vennligst kontakt legen din umiddelbart hvis du får hypersensitivitetsreaksjon. Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle symptomene og om behandlingen med INTELENCE må stoppe. Hvis behandlingen er stoppet på grunn av en hypersensitivitetsreaksjon, skal du ikke gjenoppta behandling med INTELENCE.
- Fortell legen om du har eller har hatt **leverproblemer**, inkludert hepatitt B og/eller C. Legen din vil vurdere hvor alvorlige leverproblemer du har før det avgjøres om du kan ta INTELENCE.
- Fortell legen din umiddelbart om du merker **symptomer på infeksjon**. Hos noen pasienter med langtkommet HIV-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter igangsatt anti-HIV-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons og at de gjør kroppen i stand til å kjempe mot infeksjoner som kan ha vært tilstede uten tydelige symptomer.
- I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

### **Barn og ungdom**

Ikke gi dette legemidlet til barn som er under 6 år eller veier mindre enn 16 kg da mulig nytte og risiko enda ikke har blitt fastslått.

### **Andre legemidler og INTELENCE**

INTELENCE kan påvirke eller påvirkes av andre legemidler. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

I de fleste tilfeller kan INTELENCE kombineres med anti-HIV-legemidler fra andre klasser. Det er imidlertid noen kombinasjoner som bør unngås. I andre tilfeller kan økt monitorering og/eller endring i dosen av legemidlet være nødvendig. Fortell derfor alltid legen din hvilke andre anti-HIV-legemidler du tar. Videre er det viktig at du leser pakningsvedleggene som følger med disse legemidlene nøye. Følg nøye legens råd om hvilke legemidler som kan kombineres.

### **Det er ikke anbefalt å kombinere INTELENCE med noen av de følgende legemidlene:**

- tipranavir/ritonavir (anti-HIV-legemidler)
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (legemidler for å hindre epileptiske anfall)

- rifampicin fordi det er kontraindisert sammen med forsterkede proteasehemmere og rifapentin (legemidler for å behandle infeksjoner som tuberkulose)
- produkter som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) (et naturlegemiddel mot depresjon).

Hvis du tar noen av disse legemidlene, be legen din om råd.

**Effekten av INTELENCE eller andre legemidler kan påvirkes** hvis du tar INTELENCE sammen med noen av de følgende legemidlene. Fortell legen din hvis du tar:

- amiodaron, bepridil, digoksin, disopyramid, flekainid, lidokain, meksiletin, propafenon og kinidin (legemidler for å behandle visse hjertelidelser, for eksempel unormal hjerterytme)
- warfarin (et legemiddel brukt for å redusere blodlevring). Legen din må undersøke blodet ditt.
- flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (legemidler for å behandle soppinfeksjoner)
- klaritromycin, rifabutin (antibiotika)
- artemeter/lumefantrin (et legemiddel for å behandle malaria)
- diazepam (legemidler for å behandle søvnproblemer og/eller angst)
- deksametason (et kortikosteroid brukt i en mengde tilstander som inflammasjon og allergiske reaksjoner)
- boceprevir (et legemiddel for å behandle hepatitt C-virusinfeksjon)
- atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, rosuvastatin, simvastatin (kolesterolsenkende legemidler)
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus (immunsuppressive legemidler)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (legemidler for å behandle erektil dysfunksjon og/eller lungearteriehypertensjon)
- klopidogrel (et legemiddel som forhindrer blodpropper).

### **Graviditet og amming**

Fortell legen din umiddelbart om du er gravid. Gravide kvinner bør ikke ta INTELENCE hvis ikke legen deres har bestemt det spesielt. HIV-infiserte mødre må ikke amme på grunn av muligheten for å smitte barnet med HIV.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Du skal ikke kjøre eller bruke maskiner hvis du føler deg trøtt eller svimmel etter at du har tatt medisinen din.

## **3. Hvordan du bruker INTELENCE**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Bruk hos voksne**

Den anbefalte dosen av INTELENCE er én tablett to ganger daglig.  
Ta én 200 mg INTELENCE tablett rett etter et måltid om morgenen.  
Ta én 200 mg INTELENCE tablett rett etter et måltid om kvelden.

### **Bruk hos barn og ungdom som er 6 år eller eldre og veier minst 16 kg**

Legen finner den riktige dosen basert på barnets kroppsvekt.  
Legen informerer deg om nøyaktig hvor mye INTELENCE barnet skal ta.

Slutt ikke å gi INTELENCE uten å rådføre deg med barnets lege.

De andre HIV-legemidlene som brukes i kombinasjon med INTELENCE skal tas av barnet slik barnets lege har anbefalt.



### Instruksjoner for bruk av INTELENCE for alle pasienter

Det er viktig at du tar INTELENCE rett etter et måltid. Hvis du tar INTELENCE på tom mage vil bare halve mengden av INTELENCE tas opp i kroppen. Følg legens råd vedrørende hvilken type måltid du bør ta sammen med INTELENCE.

Svelg INTELENCE tablett(en) hel(e) med et glass vann. Ikke tygg tablett(en).

- Hvis du ikke klarer å svelge INTELENCE tablett(en) hel(e), kan du gjøre følgende:
  - legge tablett(en) i 5 ml (1 teskje) vann, eller minst nok væske til å dekke legemidlet
  - røre godt til vannet blir melkefarget
  - hvis ønskelig, tilsette mer vann eller eventuelt appelsinjuice eller melk (ikke legg tablettene i appelsinjuice eller melk uten å tilsette vann først)
  - drikke det umiddelbart
  - skylle glasset flere ganger med vann, appelsinjuice eller melk, og svelge all væske hver gang så du er sikker på å få med deg hele dosen.
- Bruk ikke varm (> 40 °C) eller kullsyreholdig drikke når INTELENCE tablett(er) inntas.

### Fjerning av den barnesikre korken



Plastflasken har en barnesikker skrukork som skal åpnes som følger:

- Dytt plastskrukorken ned samtidig som den vrir mot klokken.
- Fjern den løse korken.

### Dersom du tar for mye av INTELENCE

Kontakt legen din eller apoteket med en gang. De vanligste bivirkningene av INTELENCE er utslett, diaré, kvalme og hodepine (se pkt. ”4. Mulige bivirkninger”).

### Dersom du har glemt å ta INTELENCE

Hvis du oppdager det **innen 6 timer etter at du vanligvis tar INTELENCE**, så må du ta tablett så fort som mulig. Ta alltid tablett etter et måltid. Ta så den neste dosen til vanlig tid. Hvis du merker det **etter 6 timer**, la være å ta tablett og ta den neste dosen som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

### Ikke avbryt INTELENCE behandlingen uten å snakke med legen din først

HIV-behandling kan gi økt følelse av velvære. Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte å bruke INTELENCE eller de andre anti-HIV-legemidlene du bruker. Å gjøre det vil øke sjansen for at viruset skal utvikle resistens. Snakk med legen din først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Frekvensen av bivirkninger forbundet med INTELENCE er angitt nedenfor.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- hudutslett. Utslettet er vanligvis mildt til moderat. Sjeldne tilfeller av svært alvorlig og potensielt livstruende utslett er rapportert. Det er derfor viktig at du umiddelbart kontakter legen

din hvis du får utslett. Legen din vil gi deg råd om hvordan du skal forholde deg til symptomene dine og om behandling med INTELENCE må avsluttes.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- hodepine, en lett kilende følelse eller smerte i hender eller føtter, nummenhet, trøtthet, søvnløshet, angst
- diaré, kvalme, oppkast, halsbrann, magesmerter, betennelse i magen, luftplager
- nyresvikt, høyt blodtrykk, hjerteinfarkt, diabetes
- nattlig svette.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- hjertekrampe (angina), ujevn hjerterytme
- tap av følsomhet i huden, døsigheit, skjelving, besvimelse, søvnnighet, hukommelsestap, epileptiske anfall, slag, oppmerksomhetsforstyrrelser
- uklart syn, svimmelhet, dorskhet
- pustevansker
- munntørrhet, betennelse i munnen, oppkastførnemmelse, forstoppelse, oppblåsthet i magen, bukspyttkjertelbetennelse, blodig oppkast, tap av appetitt
- utstrakt svetting, kløe, tørr hud, oppsvulming av ansiktet og/eller hals
- allergiske reaksjoner (overfølsomhet), symptomer på infeksjon (f.eks. forstørrede lymfeknuter og feber)
- leverproblemer som hepatitt
- oppsvulmede bryster hos menn
- søvnforstyrrelser, unormale drømmer, forvirring, desorientering, nervøsit.

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner karakterisert ved utslett samtidig med feber og organinflammasjon som hepatitt.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer INTELENCE**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen og på flasken etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

INTELENCE tabletter skal oppbevares i originalflasken. Hold flasken godt lukket for å beskytte mot fuktighet. Flasken inneholder tre små poser (tørremiddel) for å holde tablettene tørre. Disse posene bør være i flasken hele tiden og skal ikke spises.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetningen av INTELENCE**

- Virkestoffet er etravirin. Hver INTELENCE tablett inneholder 200 mg etravirin.
- Andre innholdsstoffer er hypromellose, silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, kolloidal vannfri silika, krySSkarmellosenatrium og magnesiumstearat.

**Hvordan INTELENCE ser ut og innholdet i pakningen**

Dette legemidlet leveres som hvite til off-whitee, bikonvekse, avlange tabletter, med "T200" på en side.

En plastflaske inneholder 60 tabletter og 3 poser for å holde tablettene tørre.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

**Tilvirker**

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04100 Borgo San Michele, Latina, Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

**България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel: +420 227 012 227

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Ħal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-955

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõõtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,  
Λεωφόρος Γιάννου Κρασιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżdecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.