BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

INTELENCE 25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 25 mg etravirin.

Hjälpämne med känd effekt: varje tablett innehåller 40 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett
Vit till benvit oval tablett med brytskåra med ”TMC” präglat på ena sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

INTELENCE, i kombination med en boostrad proteashämmare och andra antiretrovirala läkemedel, är indicerat för behandling av infektion med humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1) hos vuxna patienter med antiretroviral behandlingserfarenhet och hos pediatriska patienter från 6 års ålder med antiretroviral behandlingserfarenhet (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1).

Indikationen hos vuxna baseras på 48-veckorsanalys av två fas III-studier på höggradigt behandlingserfarna patienter där INTELENCE studerades i kombination med en optimerad bakgrundsregim (OBR), vari ingick darunavir/ritonavir. Indikationen hos pediatriska patienter baseras på en enarmad 48 veckors fas II-studie bestående av pediatriska patienter med tidigare erfarenhet av antiretroviral behandling (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

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

INTELENCE skall alltid ges i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Dosering
Vuxna
Den rekommenderade dosen INTELENCE för vuxna är 200 mg (två 100 mg-tabletter) att intas oralt två gånger dagligen efter måltid (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population (6 år upp till och med 17 års ålder)
Den rekommenderade dosen av INTELENCE för pediatriska patienter (6 år upp till och med 17 års ålder och som väger minst 16 kg) baseras på kroppsvikt (se tabell nedan). INTELENCE tablett(er) ska intas oralt efter en måltid (se avsnitt 5.2).

Rekommenderad dos av INTELENCE för pediatriska patienter från 6 år upp till och med 17 års ålder		
Vikt	**Dos**	**Tabletter**
≥ 16 till < 20 kg	100 mg två gånger dagligen	4 x 25 mg tabletter två gånger dagligen eller en 100 mg tablett två gånger dagligen

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

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

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

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

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

Pediatrisk population (under 6 års ålder)
Säkerhet och effekt för INTELENCE för barn i åldern < 6 år eller som väger mindre än 16 kg har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.2). Inga data finns tillgängliga.

Graviditet och postpartum
Baserat på begränsade tillgängliga data krävs ingen dosjustering under graviditet och postpartum (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt
Oral användning.
Patienter skall bli instruerade att svälja tabletten/tabletterna hela tillsammans med vätska såsom vatten. Patienter som inte kan svälja tabletten (tabletterna) hela kan lösa upp den (dem) i ett glas vatten. Anvisningar om upplösning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

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

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

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

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

Svåra hud- och överkänslighetsreaktioner
Svåra hudbiverkningar har rapporterats vid användning av INTELENCE; Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme har rapporterats i sällsynta fall (< 0,1 %). Behandlingen med INTELENCE skall avbrytas om en allvarlig hudreaktion utvecklas.

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

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

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

Fördröjning av avbrytande av behandling med INTELENCE efter debut av svåra hudutslag kan resultera i en livshotande reaktion.
Patienter som har avbrutit behandlingen på grund av överkänslighetsreaktioner får inte återuppta behandling med INTELENCE.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Läkemedelsinteraktioner
Kombination av etravirin och tipranavir/ritonavir rekommenderas inte, beroende på uttalad farmakokinetisk interaktion (76 % minskning av AUC för etravirin), vilket signifikant skulle kunna försämra det virologiska svaret på etravirin.
För ytterligare information om interaktioner med andra läkemedel, se avsnitt 4.5.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar exponeringen för etravirin
Etravirin metaboliseras via CYP3A4, CYP2C9 och CYP2C19, varefter följer glukuronidering av metaboliterna med uridindifosfatglukuronosyltransferas (UDPGT). Läkemedel som inducerar

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

Läkemedel som påverkas av användning av etravirin
Etravirin är en svag inducerare av CYP3A4. Samtidig administrering av INTELENCE och läkemedel som primärt metaboliseras via CYP3A4 kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av sådana läkemedel, vilket skulle kunna minska eller förkorta deras terapeutiska effekter.
Etravirin är en svag hämmare av CYP2C9 och CYP2C19. Etravirin är också en svag hämmare av P-glykoprotein. Samtidig administrering av läkemedel som primärt metaboliseras via CYP2C9 eller CYP2C19 eller transporteras av P-glykoprotein kan leda till ökade plasmakoncentrationer av sådana läkemedel, vilket kan öka eller förlänga deras terapeutiska effekt eller förändra deras biverkningsprofil.

Kända och teoretiskt möjliga interaktioner med ett urval av antiretrovirala och icke-antiretrovirala läkemedel återfinns i tabell 1.

Interaktionstabell
Interaktioner mellan etravirin och andra samtidigt administrerade läkemedel återfinns i tabell 1 (ökning anges med ”↑”, minskning med ”↓”, ingen förändring med ”↔”, inte utförd med ”ND”, konfidensintervall med ”CI”).

Tabell 1: INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID KOMBINATION MED ANDRA LÄKEMEDEL		
Läkemedel indelade efter terapiområde	**Effekter på läkemedelsnivåer** **Minsta kvadrat medelvärde** **(90 % CI; 1,00 = ingen effekt)**	**Rekommendationer avseende samtidig administrering**
MEDEL MOT INFEKTIONSSJUKDOMAR		
Antiretrovirala medel		
NRTI		
Didanosin 400 mg en gång dagligen	didanosin AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C_{min} ND C_{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) etravirin AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C_{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) C_{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Ingen signifikant effekt på farmakokinetiska parametrar för didanosin och etravirin har observerats. INTELENCE och didanosin kan användas utan dosjusteringar.
Tenofovirdisoproxil-fumarat 300 mg en gång dagligen	tenofovir AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C_{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) C_{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) etravirin AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C_{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) C_{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Ingen signifikant effekt på farmakokinetiska parametrar för tenofovir och etravirin har observerats. INTELENCE och tenofovir kan användas utan dosjusteringar.
Andra NRTI	Ej undersökt, men baserat på den primärt renala eliminationsvägen för andra NRTI-preparat (t.ex. abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin och zidovudin) förväntas inga interaktioner.	Etravirin kan användas tillsammans med dessa NRTI utan dosjustering.

NNRTI		
Efavirenz Nevirapin Rilpivirin	Kombination av två NNRTI har inte visat sig ge några fördelar. Samtidig användning av INTELENCE och efavirenz eller nevirapin kan ge upphov till en signifikant minskning av plasmakoncentrationen av etravirin och en förlust av behandlingseffekt för INTELENCE. Samtidig användning av INTELENCE och rilpivirin kan ge upphov till en minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin och en förlust av behandlingseffekt för rilpivirin.	Samtidig administrering av INTELENCE och andra NNRTI rekommenderas inte.
HIV-proteashämmare – icke-boostrade (dvs. utan samadministrering med ritonavir i lågdos)		
Indinavir	Samtidig användning av INTELENCE och indinavir kan ge upphov till en signifikant minskning av plasmakoncentrationen av indinavir och en förlust av behandlingseffekt för indinavir.	Samtidig administrering av INTELENCE och indinavir rekommenderas inte.
Nelfinavir	Ej undersökt. INTELENCE förväntas öka plasmakoncentrationen av nelfinavir.	Samtidig administrering av INTELENCE och nelfinavir rekommenderas inte.
HIV-proteashämmare – boostrade (med ritonavir i lågdos)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gång dagligen	<u>atazanavir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C_{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) C_{max} ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C_{min} ↑ 1.26 (1,12-1,42) C_{max} ↑ 1.30 (1,17-1,44)	INTELENCE och atazanavir/ritonavir kan användas utan dosjustering.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen	<u>darunavir</u> AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C_{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) C_{max} ↔ 1,11 (1,01-1,22) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C_{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) C_{max} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE och darunavir/ritonavir kan användas utan dosjusteringar (se också avsnitt 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg två gånger dagligen	<u>amprenavir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C_{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) C_{max} ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>etravirin</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Amprenavir/ritonavir och fosamprenavir/ritonavir kan kräva dosminskning när de administreras samtidigt med INTELENCE. Användning av oral lösning kan övervägas för dosminskning.
Lopinavir/ritonavir (tablett) 400/100 mg två gånger dagligen	<u>lopinavir</u> AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C_{min} ↓ 0,80 (0,73-0,88) C_{max} ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C_{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) C_{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE och lopinavir/ritonavir kan användas utan dosjusteringar.
Saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg två gånger dagligen	<u>saquinavir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C_{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) C_{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C_{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) C_{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE och saquinavir/ritonavir kan användas utan dosjusteringar.

Tipranavir/ritonavir 500/200 mg två gånger dagligen	<u>tipranavir</u> AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C_{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) C_{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C_{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C_{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Samtidig administrering av tipranavir/ritonavir och INTELENCE rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
CCR5-antagonister		
Maravirok 300 mg två gånger dagligen Maravirok/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg två gånger dagligen	<u>maravirok</u> AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C_{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) C_{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C_{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) C_{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>maravirok*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57-3,74) C_{min} ↑ 5,27 (4,51-6,15) C_{max} ↑ 1,77 (1,20-2,60) * jämfört med maraviroc 150 mg två gånger dagligen	Den rekommenderade dosen för maravirok i kombination med INTELENCE i närvaro av potenta CYP3A-hämmare (t.ex. boostrade proteashämmare) är 150 mg två gånger dagligen, utom för fosamprenavir/ritonavir (maravirokdos 300 mg två gånger dagligen). Ingen dosjustering krävs för INTELENCE. Se också avsnitt 4.4.
Fusionshämmare		
Enfuvirtid 90 mg två gånger dagligen	<u>etravirin*</u> AUC ↔[a] C_{0h} ↔[a] Enfuvirtidkoncentrationerna har inte undersökts, och ingen effekt förväntas. * baserat på populationsfarmakokinetiska analyser	Ingen interaktion förväntas varken för INTELENCE eller enfuvirtid när medlen ges samtidigt.
Integrashämmare		
Dolutegravir 50 mg en gång dagligen Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg en gång dagligen + 600/100 mg två gånger dagligen Dolutegravir + lopinavir/ritonavir 50 mg en gång dagligen + 400/100 mg två gånger dagligen	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C_{min} ↓ 0,12 (0,09-0,16) C_{max} ↓ 0,48 (0,43-0,54) <u>etravirin</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a] <u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C_{min} ↓ 0,63 (0,52-0,77) C_{max} ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>etravirin</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a] <u>dolutegravir</u> AUC↔ 1,11(1,02-1,20) C_{min} ↑ 1,28 (1,13-1,45) C_{max} ↔ 1,07 (1,02-1,13) <u>etravirin</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Etravirin minskade signifikant dolutegravirs plasmakoncentration. Effekten av etravirin på dolutegravirs plasmakoncentration mildrades genom samtidig administrering av darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir och förväntas mildras med atazanavir/ritonavir. INTELENCE ska endast användas med dolutegravir vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir. Denna kombination kan användas utan dosjustering.

Raltegravir 400 mg två gånger dagligen	raltegravir AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C_{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) C_{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15) etravirin AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C_{min} ↔ 1,17 (1.10-1,26) C_{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE och raltegravir kan användas utan dosjusteringar.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin 0,5 mg enkeldos	digoxin AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C_{min} ND C_{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE och digoxin kan användas utan dosjusteringar. Det rekommenderas att man kontrollerar digoxinnivåerna när digoxin kombineras med INTELENCE.
Amiodaron Bepridil Disopyramid Flekainid Lidokain (systemiskt) Mexiletin Propafenon Kinidin	Ej undersökt. INTELENCE förväntas minska plasmakoncentrationerna av dessa antiarytmika.	Försiktighet är påkallad och uppföljning av terapeutiska koncentrationer, om sådan är möjlig, rekommenderas när antiarytmika ges samtidigt med INTELENCE.
ANTIBIOTIKA		
Azitromycin	Ej undersökt. Baserat på den biliära eliminationsvägen för azitromycin förväntas inga interaktioner mellan azitromycin och INTELENCE.	INTELENCE och azitromycin kan användas utan dosjusteringar.
Klaritromycin 500 mg två gånger dagligen	klaritromycin AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) C_{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) C_{max} ↓ 0,66 (0,57-0,77) 14-OH-klaritromycin AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C_{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) C_{max} ↑ 1,33 (1,13-1,56) etravirin AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C_{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C_{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Klaritromycinexponeringen minskade av etravirin; dock ökade koncentrationerna av den aktiva metaboliten, 14-OH-klaritromycin. Eftersom 14-OH-klaritromycin har minskad aktivitet mot *Mycobacterium avium*-komplexet (MAC) kan den sammantagna effekten mot denna patogen ändras. Alternativ till klaritromycin skall därför övervägas för behandling av MAC.
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	Ej undersökt. INTELENCE förväntas öka plasmakoncentrationerna av warfarin.	Det rekommenderas att INR (international normalised ratio) kontrolleras när warfarin kombineras med INTELENCE.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Ej undersökt. Karbamazepin, fenobarbital och fenytoin förväntas minska plasmakoncentrationerna av etravirin.	Kombination rekommenderas inte.

ANTIMYKOTIKA		
Flukonazol 200 mg en gång på morgonen	flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C_{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) C_{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) etravirin AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C_{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) C_{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE och flukonazol kan användas utan dosjusteringar.
Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol	Ej undersökt. Posakonazol, en potent hämmare av CYP3A4, kan öka plasmakoncentrationerna av etravirin. Itrakonazol och ketokonazol är både potenta hämmare av och substrat för CYP3A4. Samtidig systemisk användning av itrakonazol eller ketokonazol och INTELENCE kan öka plasmakoncentrationerna av etravirin. Samtidigt kan plasmakoncentrationerna av itrakonazol eller ketokonazol minska på grund av INTELENCE.	INTELENCE och dessa antimykotika kan användas utan dosjusteringar.
Vorikonazol 200 mg två gånger dagligen	vorikonazol AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C_{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) C_{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) etravirin AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C_{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) C_{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)	INTELENCE och vorikonazol kan användas utan dosjusteringar.
ANTIMALARIAMEDEL		
Artemeter/lumefantrin 80/480 mg, 6 doser vid 0, 8, 24, 36, 48 och 60 timmar	artemeter AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C_{min} ↓ 0,82 (0,67-1,01) C_{max} ↓ 0,72 (0,55-0,94) dihydroartemisinin AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C_{min} ↓ 0,83 (0,71-0,97) C_{max} ↓ 0,84 (0,71-0,99) lumefantrin AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C_{min} ↔ 0,97 (0,83-1,15) C_{max} ↔ 1,07 (0,94-1,23) etravirin AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C_{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C_{max} ↔ 1,11 (1,06-1,17)	Noggrann övervakning av antimalariasvar är befogad vid samtidig administrering av INTELENCE och artemeter/lumefantrin, eftersom den observerade minskade exponeringen för artemeter och/eller dess aktiva metabolit, dihydroartemesinin, kan resultera i minskad antimalariaeffekt. Det behövs ingen dosjustering för INTELENCE.
MEDEL MOT MYKOBAKTERIER		
Rifampicin Rifapentin	Ej undersökt. Rifampicin och rifapentin förväntas minska plasmakoncentrationerna av etravirin. INTELENCE skall användas i kombination med en boostrad proteashämmare. Rifampicin är kontraindicerat i kombination med boostrade proteashämmare.	Kombination rekommenderas inte.

Rifabutin 300 mg en gång dagligen	Med samtidig användning av en boostrad proteashämmare: Ingen interaktionsstudie har utförts. Baserat på historiska data kan en minskning av exponeringen för etravirin förväntas. Exponeringen för rifabutin, och särskilt för 25-O-desacetylrifabutin, kan däremot förväntas öka. Utan samtidig användning av en boostrad proteashämmare (utanför rekommenderad indikation för etravirin): <u>rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C_{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) C_{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03) <u>25-O-desacetyl-rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C_{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) C_{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C_{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) C_{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)	Kombinationen av INTELENCE och en boostrad proteashämmare och rifabutin skall användas med försiktighet på grund av risken för minskning av exponeringen för etravirin och risken för ökning av exponeringen för rifabutin och 25-O-desacetylrifabutin. Noggrann övervakning av virologiskt svar och rifabutin-relaterade biverkningar rekommenderas. Se produktinfomationen för den samtidigt använda boostrade proteashämmaren (PI) för vilken dosjustering som skall göras för rifabutin.
BENSODIAZEPINER		
Diazepam	Ej undersökt. Etravirin förväntas öka plasmakoncentrationerna av diazepam.	Alternativ till diazepam skall övervägas.
KORTIKOSTEROIDER		
Dexametason (systemiskt)	Ej undersökt. Dexametason förväntas minska plasmakoncentrationerna av etravirin.	Systemiskt dexametason skall användas med försiktighet, eller så skall alternativ övervägas, i synnerhet för kronisk användning.
ÖSTROGENBASERADE ANTIKONCEPTIONELLA MEDEL		
Etinylestradiol 0,035 mg en gång dagligen Noretindron 1 mg en gång dagligen	<u>etinylestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C_{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) C_{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) <u>noretindron</u> AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C_{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) C_{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) <u>etravirin</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Kombinationen av östrogen- och/eller progesteronbaserade preventivmedel och INTELENCE kan användas utan dosjustering.
DIREKTVERKANDE VIRUSHÄMMANDE MEDEL MOT HEPATIT C-VIRUS (HCV)		
Ribavirin	Ej undersökt, men baserat på den renala elimationsvägen för ribavirin förväntas inga interaktioner.	Kombinationen INTELENCE och ribavirin kan användas utan dosjusteringar.

Boceprevir Boceprevir 800 mg 3 gånger dagligen + etravirin 200 mg var 12:e timme	boceprevir AUC ↑ 1,10 (0,94-1,28) C_{max} ↑ 1,10 (0,94-1,29) C_{min} ↓ 0,88 (0,66-1,17) etravirin AUC ↓ 0,77 (0,66-0,91) C_{max} ↓ 0,76 (0,68-0,85) C_{min} ↓ 0,71 (0,54-0,95)	Den kliniska betydelsen av minskningar hos etravirins farmakokinetiska parametrar och C_{min} hos boceprevir i samband medkombinationsbehandling med HIV-antiretrovirala läkemedel som också påverkar farmakokinetiken hos etravirin och/eller boceprevir har inte specifikt utvärderats. Ökad klinisk och laborativ övervakning av HIV- och HCV-suppression rekommenderas.
Telaprevir 750 mg var 8:e timme	telaprevir AUC ↓ 0,84 (0,71-0,98) C_{max} ↓ 0,90 (0,79-1,02) C_{min} ↓ 0,75 (0,61-0,92) etravirine AUC ↔ 0,94 (0,85-1,04) C_{max} ↔ 0,93 (0,84-1,03) C_{min} ↔ 0,97 (0,86-1,10)	Kombinationen INTELENCE och telaprevir kan användas utan dosjusteringar.
VÄXTBASERADE MEDEL		
Johannesört (*Hypericum perforatum*)	Ej undersökt. Johannesört förväntas minska plasmakoncentrationerna av etravirin.	Kombination rekommenderas inte.
HMG CO-A-REDUKTASHÄMMARE		
Atorvastatin 40 mg en gång dagligen	atorvastatin AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C_{min} ND C_{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) 2-OH-atorvastatin AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C_{min} ND C_{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) etravirin AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C_{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C_{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	Kombinationen av INTELENCE och atorvastatin kan ges utan några dosjusteringar; dock kan dosen av atorvastatin behöva ändras mot bakgrund av det kliniska svaret.
Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Ej undersökt. Ingen interaktion förväntas mellan pravastatin och INTELENCE. Lovastatin, rosuvastatin och simvastatin är CYP3A4-substrat, och samtidig administrering med INTELENCE kan medföra lägre plasmakoncentrationer av HMG Co-A-reduktashämmaren. Fluvastatin och rosuvastatin metaboliseras via CYP2C9, och samtidig administrering med INTELENCE kan medföra högre plasmakoncentrationer av HMG Co-A-reduktashämmaren.	Dosjustering kan krävas för dessa HMG Co-A-reduktashämmare.
H_2-RECEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg två gånger dagligen	etravirin AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C_{min} ND C_{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE kan administreras samtidigt med H_2-receptorantagonister utan dosjusteringar.

IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus	Ej undersökt. Etravirin förväntas minska plasmakoncentrationerna av ciklosporin, sirolimus och takrolimus.	Samtidig administrering med systemiska immunsuppressiva medel måste ske med försiktighet, eftersom plasmakoncentrationerna av ciklosporin, sirolimus och takrolimus kan påverkas när de administreras samtidigt med INTELENCE.
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon individuell dosering på mellan 60 mg och 130 mg en gång dagligen	R(-) metadon AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C_{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C_{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) S(+) metadon AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C_{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) C_{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) etravirin AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Inga ändringar av metadondoseringen krävdes med utgångspunkt från kliniskt status under eller efter perioden med samtidig administrering av INTELENCE.
PDE5-HÄMMARE		
Sildenafil 50 mg enkeldos Tadalafil Vardenafil	sildenafil AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C_{min} ND C_{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) N-desmetyl-sildenafil AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C_{min} ND C_{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Vid samtidig användning av PDE5-hämmare och INTELENCE kan krävas dosjustering av PDE5-hämmaren för att önskad klinisk effekt skall uppnås.
TROMBOCYTAGGREGATIONSHÄMMANDE MEDEL		
Klopidogrel	*In vitro*-data visar att etravirin har en hämmande verkan på CYP2C19. Det är därför möjligt att etravirin kan hämma metabolismen av klopidogrel till dess aktiva metabolit genom sådan hämning via CYP2C19 *in vivo*. Den kliniska relevansen av denna interaktion har inte visats.	Som en försiktighetsåtgärd är det rekommenderat att samtidig användning av etravirin och klopidogrel ska undvikas.
PROTONPUMPSHÄMMARE		
Omeprazol 40 mg en gång dagligen	etravirin AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C_{min} ND C_{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE kan administreras samtidigt med protonpumpshämmare utan dosjusteringar.
SELEKTIVA SEROTONINÅTERUPPTAGSHÄMMARE (SSRI)		
Paroxetin 20 mg en gång dagligen	paroxetin AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C_{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) C_{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) etravirin AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C_{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) C_{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE kan administreras samtidigt med paroxetin utan dosjusteringar.

[a] Jämförelse baserad på historiska kontroller.

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

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

Amning
Det är okänt om etravirin utsöndras i bröstmjölk. Som en generell regel för att undvika överföring av hiv-smitta rekommenderas hivinfekterade mödrar att, inte under några omständigheter, amma sina barn.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

INTELENCE har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar i form av sömnighet och yrsel har rapporterats för patienter behandlade med INTELENCE, med i stort sett samma förekomst som vid behandling med placebo (se avsnitt 4.8). Det finns ingen evidens för att INTELENCE kan påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner, men hänsyn skall ändå tas till biverkningsprofilen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Säkerhetsvärderingen baseras på samtliga data från 1 203 patienter i de placebokontrollerade fas III-studierna DUET-1 och DUET-2 av HIV-1-infekterade vuxna patienter med tidigare erfarenhet av antiretroviral behandling, av vilka 599 behandlades med INTELENCE (200 mg två gånger dagligen) (se avsnitt 5.1). I dessa sammanslagna studier var medianexponeringen för patienterna i INTELENCE-armen 52,3 veckor.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna (incidens ≥ 10 % i INTELENCE-armen), oavsett intensitet, som förekom i fas III-studierna var hudutslag (19,2 % i INTELENCE-armen mot 10,9 % i placeboarmen), diarré (18,0 % i INTELENCE-armen mot 23,5 % i placeboarmen), illamående (14,9 % i INTELENCE-armen mot 12,7 % i placeboarmen) och huvudvärk (10,9 % i INTELENCE-armen mot 12,7 % i placeboarmen). Frekvensen behandlingsavbrott beroende på någon biverkning var 7,2 % hos patienter som fick INTELENCE och 5,6 % hos patienter som fick placebo. Den biverkning som oftast ledde till behandlingsavbrott var hudutslag (2,2 % i INTELENCE-armen mot 0 % i placeboarmen).

Utslagen var oftast lindriga till måttliga, i allmänhet makulösa till makulopapulösa eller erytematösa, uppträdde mestadels under andra behandlingsveckan och förekom sällan efter vecka 4. Utslagen var mestadels självbegränsande och försvann i allmänhet efter 1–2 veckor vid fortsatt behandling (se avsnitt 4.4). Förekomsten av hudutslag var högre hos kvinnor än hos män i INTELENCE-armen i DUET-studierna (hudutslag ≥ grad 2) rapporterades hos 9/60 [15,0 %] kvinnor jämfört med 51/539 [9,5 %] män; avbrytande av behandling på grund av hudutslag rapporterades hos 3/60 [5,0 %] kvinnor jämfört med 10/539 [1,9 %] män (se avsnitt 4.4). Det förelåg ingen könsskillnad vad gäller svårighetsgrad eller behandlingsavbrott på grund av hudutslag. Kliniska data är begränsade och en

ökad risk för hudreaktioner kan inte uteslutas hos patienter som tidigare haft NNRTI-associerade hudreaktioner (se avsnitt 4.4).

Biverkningstabell

Biverkningar av måttlig intensitet eller mer (≥ grad 2) som rapporterats för INTELENCE-behandlade patienter sammanfattas i tabell 2 (bakgrundsregim anges med ”BR”). Laboratorieavvikelser som betraktas som biverkningar finns upptagna i ett textavsnitt nedanför tabell 2. Biverkningarna listas enligt organsystem och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10) och mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100). Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar kan inte påvisas baserat på det antal patienter som ingick i DUET-studierna.

Tabell 2: Studierna DUET-1 och DUET-2		
Klassificering av organsystem	**Frekvens-kategori**	**Biverkningar (INTELENCE + BR mot placebo + BR)**
Blodet och lymfsystemet	vanliga	trombocytopeni (1,3 % mot 1,5 %), anemi (4,0 % mot 3,8 %)
Immunsystemet	mindre vanliga	immunrekonstitutionssyndrom (0,2 % mot 0,3 %), läkemedelsöverkänslighet (0,8 % mot 1,2 %)
Metabolism och nutrition	vanliga	diabetes mellitus (1,3 % mot 0,2 %), hyperglykemi (1,5 % mot 0,7 %), hyperkolesterolemi (4,3 % mot 3,6 %), hypertriglyceridemi (6,3 % mot 4,3 %), hyperlipidemi (2,5 % mot 1,3 %)
	mindre vanliga	anorexi (0,8 % mot 1,5 %), dyslipidemi (0,8 % mot 0,3 %)
Psykiska störningar	vanliga	ångest (1,7 % mot 2,6 %), sömnlöshet (2,7 % mot 2,8 %)
	mindre vanliga	förvirringstillstånd (0,2 % mot 0,2 %), desorientering (0,2 % mot 0,3 %), mardrömmar (0,2 % mot 0,2 %), sömnstörningar (0,5 % mot 0,5 %), nervositet (0,2 % mot 0,3 %), onormala drömmar (0,2 % mot 0,2 %)
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga	perifer neuropati (3,8 % mot 2,0 %), huvudvärk (3,0 % mot 4,5 %)
	mindre vanliga	kramper (0,5 % mot 0,7 %), synkope (0,3 % mot 0,3 %), amnesi (0,3 % mot 0,5 %), tremor (0,2 % mot 0,3 %), somnolens (0,7 % mot 0,5 %), parestesier (0,7 % mot 0,7 %), hypestesi (0,5 % mot 0,2 %), hypersomni (0,2 % mot 0 %), uppmärksamhetsstörning (0,2 % mot 0,2 %)
Ögon	mindre vanliga	dimsyn (0,7 % mot 0 %)
Öron och balansorgan	mindre vanliga	yrsel (0,2 % mot 0,5 %)
Hjärtat	vanliga	hjärtinfarkt (1,3 % mot 0,3 %)
	mindre vanliga	förmaksflimmer (0,2 % mot 0,2 %), angina pectoris (0,5 % mot 0,3 %)
Blodkärl	vanliga	hypertoni (3,2 % mot 2,5 %)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	mindre vanliga	bronkospasm (0,2 % mot 0 %), ansträngningdyspné (0,5 % mot 0,5 %)
Magtarmkanalen	vanliga	gastroesofageal refluxsjukdom (1,8 % mot 1,0 %), diarré (7,0 % mot 11,3 %), kräkningar (2,8 % mot 2,8 %), illamående (5,2 % mot 4,8 %), buksmärta (3,5 % mot 3,1 %), gasbildning (1,5 % mot 1,0 %), gastrit (1,5 % mot 1,0 %)

	mindre vanliga	pankreatit (0,7 % mot 0,3 %), hematemes (0,2 % mot 0 %), stomatit (0,2 % mot 0,2 %), förstoppning (0,3 % mot 0,5 %), utspänd buk (0,7 % mot 1,0 %), muntorrhet (0,3 % mot 0 %), kväljning (0,2 % mot 0 %)
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	hepatit (0,2 % mot 0,3 %), leversteatos (0,3 % mot 0 %), cytolytisk hepatit (0,3 % mot 0 %), leverförstoring (0,5 % mot 0,2 %)
Hud och subkutan vävnad	mycket vanliga	hudutslag (10,0 % mot 3,5 %)
	vanliga	nattliga svettningar (1,0 % mot 1,0 %)
	mindre vanliga	ansiktssvullnad (0,3 % mot 0 %), hyperhidros (0,5 % mot 0,2 %), prurigo (0,7 % mot 0,5 %), torr hud (0,3 % mot 0,2 %)
Njurar och urinvägar	vanliga	njursvikt (2,7 % mot 2,0 %)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	mindre vanliga	gynekomasti (0,2 % mot 0 %)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanliga	trötthet (3,5 % mot 4,6 %)
	mindre vanliga	tröghet (0,2 % mot 0 %)

Ytterligare biverkningar av minst måttlig intensitet, som observerats i andra studier, var angioödem, erythema multiforme och hjärnblödning. Inget av dessa tillstånd rapporterades hos mer än 0,5 % av patienterna. Stevens-Johnsons syndrom (sällsynt; < 0,1 %) och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynt; < 0,01 %) har rapporterats under den kliniska utvecklingen av INTELENCE.

Avvikande laboratorievärden
Kliniska avvikelser i laboratorievärden till följd av behandlingen (grad 3 eller 4) och bedömda som läkemedelsbiverkningar, som rapporterades hos ≥ 2 % av patienterna i INTELENCE-armen, jämfört med placeboarmen, var följande: ökning av amylas (8,9 % mot 9,4 %), kreatinin (2,0 % mot 1,7 %), lipas (3,4 % mot 2,6 %), totalkolesterol (8,1 % mot 5,3 %), LDL (low density lipoprotein) (7,2 % mot 6,6 %), triglycerider (9,2 % mot 5,8 %), glukos (3,5 % mot 2,4 %), ALAT (alaninaminotransferas) (3,7 % mot 2,0 %), ASAT (aspartataminotransferas) (3,2 % mot 2,0 %) samt minskning av neutrofiler (5,0 % mot 7,4 %) och vita blodkroppar (2,0 % mot 4,3 %).

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

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

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

Pediatrisk population (6 år upp till och med 17 års ålder)
Säkerhetsbedömningen hos barn och ungdomar baseras på 48 veckors analysen av den enarmade fas II PIANO-studien där 101 HIV 1-infekterade antiretroviralt behandlingserfarna pediatriska patienter från 6 år upp till och med 17 års ålder som vägde minst 16 kg fick INTELENCE i kombination med andra antiretrovirala medel (se avsnitt 5.1). Frekvensen, typen och allvarlighetsgraden av biverkningar i pediatriska patienter var jämförbara med dem som observerats hos vuxna. Hudreaktioner

rapporterades oftare hos kvinnliga patienter än hos manliga patienter (hudreaktion ≥ grad 2 rapporterades hos 13/64 [20,3 %] kvinnor jämfört med 2/37 [5,4 %] män; utsättande p.g.a hudutslag rapporterades hos 4/64 [6,3 %] kvinnor jämfört med 0/37 [0 %] män) (se avsnitt 4.4). Oftast var hudutslagen milda till måttliga, av makulär/papulös typ, och inträffade under den andra veckan av behandlingen. Hudutslagen var mestadels självbegränsande och försvann i allmänhet inom en vecka vid fortsatt behandling.

Särskilda patientgrupper
Patienter som är co-infekterade med hepatit B- och/eller hepatit C-virus
I den sammanslagna analysen för DUET-1 och DUET-2 tenderade förekomsten av hepatiska händelser att vara högre hos co-infekterade patienter som behandlats med INTELENCE jämfört med co-infekterade patienter i placebogruppen. INTELENCE skall användas med försiktighet till dessa patienter (se också avsnitt 4.4 och 5.2).

Biverkningar identifierade efter att INTELENCE godkänts för försäljning
Överkänslighetsreaktioner inklusive DRESS har rapporterats för INTELENCE. Dessa överkänslighetsreaktioner kännetecknades av utslag, feber och ibland organengagemang (inklusive, men inte begränsat till, svåra utslag eller utslag förenat med feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, orala lesioner, konjunktivit, hepatit och eosinofili) (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns inga data avseende symtom vid överdosering med INTELENCE, men det är möjligt att de vanligaste biverkningarna av INTELENCE, dvs. hudutslag, diarré, illamående och huvudvärk skulle vara de vanligaste observerade symtomen. Det finns ingen specifik antidot vid överdosering med INTELENCE. Behandling av överdosering med INTELENCE utgörs av allmänna stödjande åtgärder inklusive kontroll av vitaltecken och observation av patientens kliniska status. Om så är indicerat kan oabsorberad aktiv substans elimineras genom kräkning. Administrering av aktivt kol kan också användas för att bidra till att avlägsna aktiv substans som inte absorberats. Eftersom etravirin i hög grad är proteinbundet är det mindre sannolikt att dialys är av värde för avlägsnande av den aktiva substansen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Antiviral aktivitet *in vitro*
Etravirin uppvisar aktivitet mot HIV-1 av vildtyp i T-cellslinjer och primärceller med medianvärden för EC_{50} på mellan 0,9 och 5,5 nM. Etravirin uppvisar aktivitet mot primära isolat av HIV-1 grupp M (subtyper A, B, C, D, E, F och G) och HIV-1 grupp O med EC_{50}-värden mellan 0,3 och 1,7 nM respektive 11,5 och 21,7 nM. Även om etravirin uppvisar *in vitro*-aktivitet mot HIV-2 av vildtyp, med medianvärden för EC_{50} på mellan 5,7 och 7,2 µM, rekommenderas inte behandling av HIV-2-infektion med etravirin, då kliniska data saknas. Etravirin har bibehållen aktivitet mot HIV-1-virusstammar som

är resistenta mot nukleosidanaloga omvända transkriptashämmare och/eller proteashämmare. Dessutom uppvisar etravirin fold change (FC) $EC_{50} \leq 3$ mot 60 % av 6 171 NNRTI-resistenta kliniska isolat.

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

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

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

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

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

Sammanfattning av effektresultat

Tabell 3: Sammanslagna 48-veckorsdata från studierna DUET-1 och DUET-2			
	INTELENCE + BR N=599	Placebo + BR N=604	Behandlingsskillnad (95 % CI)
Baslinjekarakteristika			
Medianvärde HIV-1 RNA i plasma	4,8 $\log_{10}$ kopior/ml	4,8 $\log_{10}$ kopior/ml	
CD4-cellantal (median)	99 x 10^6 celler/l	109 x 10^6 celler/l	

Resultat			
Bekräftad odetekterbar virusmängd (HIV-1 RNA < 50 kopior/ml)[a] n (%)			
Totalt	363 (60,6 %)	240 (39,7 %)	20,9 % (15,3 %; 26,4 %)[d]
De novo ENF	109 (71,2 %)	93 (58,5 %)	12,8 % (2,3 %; 23,2 %)[f]
Ej *de novo* ENF	254 (57,0 %)	147 (33,0 %)	23,9 % (17,6 %; 30,3 %)[f]
HIV-1 RNA < 400 kopior/ml[a] n (%)	428 (71,5 %)	286 (47,4 %)	24,1 % (18,7 %; 29,5 %)[d]
HIV-1 RNA $\log_{10}$ medelförändring från baslinjen ($\log_{10}$ kopior/ml)[b]	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5)[c]
CD4-cellantal medelförändring från baslinjen (x 10^6/l)[b]	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5)[c]
Någon AIDS-definierande sjukdom och/eller död n (%)	35 (5,8 %)	59 (9,8 %)	-3,9 % (-6,9 %; -0,9 %)[e]

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

[b] ”Non-completer” räknas som svikt (NC = F).

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

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

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

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

Eftersom det förelåg en signifikant interaktionseffekt mellan behandling och ENF, gjordes primäranalysen för 2 ENF-strata (patienter som återanvände eller inte använde ENF, mot patienter som använde ENF *de novo*). Sammanslagna 48-veckorsdata från studierna DUET-1 och DUET-2 visade att INTELENCE-armen var överlägsen placeboarmen oavsett om ENF användes *de novo* (p = 0,0199) eller inte (p < 0,0001). Resultaten av denna analys (48-veckorsdata) uppdelat per ENF-stratum framgår av tabell 3.

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

En subgruppsanalys av det virologiska svaret (definierat som virusmängd < 50 HIV-1 RNA kopior/ml) vecka 48 i förhållande till baslinjevärden för virusmängd och CD4-antal (sammanslagna DUET-data) presenteras i tabell 4.

Tabell 4: Sammanslagna data från studierna DUET-1 och DUET-2

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

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

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

Analyser av baslinjegenotyp eller -fenotyp och virologiskt behandlingssvar
I DUET-1 och DUET-2 var förekomsten vid baslinjen av 3 eller fler av följande mutationer: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A samt G190S, (INTELENCE-RAM) associerade med ett minskat virologiskt svar på INTELENCE (se tabell 5). Dessa enskilda mutationer uppträdde i närvaro av andra NNRTI-RAM. V179F förekom aldrig utan Y181C.

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

Tabell 5: Andel patienter med < 50 HIV-1 RNA kopior/ml vecka 48, i förhållande till antal INTELENCE-RAM vid baslinjen, DUET- 1+2 sammanslagna. Patienter med behandlingsavbrott av andra orsaker än virologisk svikt är exkluderade.

Antal INTELENCE-RAM* vid baslinjen	Etravirinarmarna N = 549	
	Återanvändning/ingen användning av ENF	*De novo* ENF
Totalt	63,3 % (254/401)	78,4 % (109/139)
0	74,1 % (117/158)	91,3 % (42/46)
1	61,3 % (73/119)	80,4 % (41/51)
2	64,1 % (41/64)	66,7 % (18/27)
≥ 3	38,3 % (23/60)	53,3 % (8/15)
	Placeboarmarna N = 569	
Totalt	37,1 % (147/396)	64,1 % (93/145)

* INTELENCE-RAM = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S
Observera: samtliga patienter i DUET-studierna fick en bakgrundsdregim bestående av darunavir/rtv, av prövaren valda NRTI och enfuvirtid som möjligt tillägg.

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

Data från DUET-studierna tyder på att baslinjevärdet för fold change (FC) vid EC_{50} för etravirin var en prediktiv faktor för virologiskt utfall, där gradvis minskande behandlingssvar observerades över FC 3 och FC 13.
FC-subgrupperna baseras på de utvalda patientpopulationerna i DUET-1 och DUET-2 och är inte avsedda att representera de definitiva brytpunkterna för klinisk känslighet för INTELENCE.

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

Vecka 12 var det virologiska svaret större i proteashämmarkontrollarmen (-2,2 log_{10} kopior/ml från baslinjen; n = 53) jämfört med INTELENCE-armen (-1,4 log_{10} kopior/ml från baslinjen; n = 40). Denna skillnad mellan behandlingsarmarna var statistiskt signifikant.

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

Pediatrisk population

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

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

Medianvärdet för plasma HIV-1 RNA vid baslinjen var 3,9 log_{10} kopior/ml, och medianantalet CD4-celler vid baselinjen var 385 x 10^6 celler/l.

Tabell 6: Virologiskt svar (ITT - TLOVR), ändring från baslinjen i log_{10} virusmängd (NC = F), och ändring från baslinjen i CD4 procent och cellantal (NC = F) vid vecka 24 i de sammanslagna studierna TMC125-C213 och DUET

Studie **Ålder vid screening** **Behandlingsgrupp**	**TMC125-C213** **6 till < 12 år** **ETR** **N=41**	**TMC125-C213** **12 till < 18 år** **ETR** **N=60**	**TMC125-C213** **6 till < 18 år** **ETR** **N=101**	**Sammanslagna DUET studier** **≥ 18 år** **ETR** **N=599**
Virologiska parametrar				
Virusmängd < 50 kopior/ml vid vecka 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Virusmängd < 400 kopior/ml vid vecka 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
≥ 1 log_{10} minskning från baslinjen vid vecka 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Ändring från baslinjen i log_{10} virusmängd (kopior/ml) vid vecka 24, medelvärde (standardfel) och median (intervall)	-1,62 (0,21) -1,68 (-4,3; 0,9)	-1,44 (0,17) -1,68 (-4,0; 0,7)	-1,51 (0,13) -1,68 (-4,3; 0,9)	-2,37 (0,05) -2,78 (-4,6; 1,4)
Immunologiska parametrar				
Ändring från baslinjen CD4 cellantal (x 10^6 celler/l), medelvärde (standardfel) och median (intervall)	125 (33,0) 124 (-410; 718)	104 (17,5) 81 (-243; 472)	112 (16,9) 108 (-410; 718)	83,5 (3,64) 77,5 (-331; 517)
Ändring från baslinjen CD4-procent, median (intervall)	4 % (-9; 20)	3 % (-4; 14)	4 % (-9; 20)	3 % (-7; 23)

N = antal patienter med data; n = antal observationer

Vid vecka 48 hade 53,5 % av alla pediatriska patienter en konfirmerad odetekterbar virusmängd < 50 HIV-1 RNA kopior/ml enligt TLOVR-alogritmen. Andelen barn med < 400 HIV-1 RNA kopior/ml var 63,4 %. Den genomsnittliga förändringen i HIV-1 RNA från baslinjen till vecka 48 var -1,53 log_{10} kopior/ml och medelvärdet för ökningen av CD4-cellstalen från baslinjen var 156 x 10^6 celler/l.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för INTELENCE som definieras i gällande Paediatric Investigation Plan (PIP) för godkänd indikation, för en eller flera

undergrupper av den pediatriska populationen för human immunbristvirusinfektion (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

Graviditet och postpartum
INTELENCE (200 mg 2 gånger dagligen) utvärderat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel i en studie med 15 gravida kvinnor under graviditetens andra och tredje trimester och postpartum, visade att exponeringen för totalt etravirin generellt var högre under graviditet jämfört med postpartum, och i mindre utsträckning för obundet etravirin (se avsnitt 5.2). Inga nya kliniskt relevanta säkerhetsresultat framkom hos mödrarna eller de nyfödda barnen i den här studien.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Tabell 7: Farmakokinetiska populationsestimat för etravirin 200 mg två gånger dagligen hos HIV-1 infekterade vuxna patienter (integrerade data från fas-III studier i vecka 48)*

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

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

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

Absorption
Det finns ingen intravenös formulering av etravirin, varför den absoluta biotillgängligheten för etravirin inte är känd. Efter oral administrering tillsammans med mat uppnås maximal plasmakoncentration för etravirin i allmänhet inom 4 timmar.
Hos friska försökspersoner påverkas inte absorptionen av etravirin av samtidig administrering av oralt ranitidin eller omeprazol, läkemedel som är kända för att höja pH-värdet i magsäcken.

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

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

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

Eliminering
Efter administrering av en radioaktivt märkt dos av ^{14}C-etravirin kunde 93,7 % av den tillförda dosen ^{14}C-etravirin återfinnas i feces och 1,2 % i urinen. Oförändrat etravirin stod för 81,2 % till 86,4 % av

den tillförda dosen i feces. Det är sannolikt att oförändrat etravirin i feces utgörs av icke-absorberat läkemedel. Något oförändrat etravirin kunde inte påvisas i urin. Den terminala eliminationshalveringstiden för etravirin var cirka 30–40 timmar.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population (6 år upp till och med 17 års ålder)

Farmakokinetiken hos etravirin i 101 behandlingserfarna HIV-1 infekterade pediatriska patienter 6 år upp till och med 17 års ålder som vägde minst 16 kg visade att de administrerade viktbaserade doserna resulterade i en etravirinexponering jämförbar med den hos vuxna som fick INTELENCE 200 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2 och 5.2) vid administrering av en dos motsvarande 5,2 mg/kg två gånger dagligen. De populationsfarmakokinetiska estimaten för etravirin AUC_{12h} och C_{0h} finns summerade i tabellen nedan.

Tabell 8: Farmakokinetiska populationsestimat för etravirin (alla doser kombinerade) hos behandlingserfarna HIV-1 infekterade pediatriska patienter 6 år upp till och med 17 års ålder (PIANO 48-veckors analys)	
Parameter	N = 101
AUC_{12h} (ng•h/ml)	
Geometriskt medelvärde ± standardavvikelse	3,729 ± 4,305
Median (intervall)	4,560 (62-28,865)
C_{0h} (ng/ml)	
Geometriskt medelvärde ± standardavvikelse	205 ± 342
Median (intervall)	287 (2 - 2,276)

Pediatrisk population (under 6 år)

Farmakokinetiken för etravirin hos barn under 6 år är under utredning. För närvarande finns inte tillräckligt med data för att en dosrekommendation skall kunna ges till barn yngre än 6 år eller som väger mindre än 16 kg (se avsnitt 4.2).

Äldre

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

Kön

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

Etnicitet

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Populationsfarmakokinetisk analys av DUET-1- och DUET-2-prövningarna visade minskad clearance (vilket potentiellt kan leda till ökad exponering och förändrad säkerhetsprofil) av INTELENCE hos HIV-1-infekterade patienter med co-infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus. Med hänsyn till

de begränsade data som finns att tillgå för patienter co-infekterade med hepatit B och/eller C, skall särskild försiktighet iakttas när INTELENCE används till dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiken för etravirin har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Resultaten från en massbalansstudie med radioaktivt märkt ^{14}C-etravirin visade att < 1,2 % av den administrerade dosen etravirin utsöndras i urinen. Inget läkemedel i oförändrad form kunde påvisas i urinen, varför påverkan av nedsatt njurfunktion på eliminationen av etravirin kan förväntas vara ytterst liten. Eftersom etravirin i hög grad är bundet till plasmaproteiner är det osannolikt att det kommer att elimineras nämnvärt via hemodialys eller peritonealdialys (se avsnitt 4.2).

Graviditet och postpartum
I studie TMC114HIV3015 utvärderades etravirin 200 mg 2 gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel hos 15 gravida kvinnor under graviditetens andra och tredje trimester och postpartum. Den totala etravirinexponeringen efter intag av etravirin 200 mg 2 gånger dagligen som en del av en antiretroviral regim var generellt högre under graviditet jämfört med postpartum (se tabell 9). Skillnaderna var mindre uttalade för exponering för obundet etravirin.
Hos kvinnor som fick etravirin 200 mg 2 gånger dagligen observerades högre medelvärden för C_{max}, AUC_{12h} och C_{min} under graviditet jämfört med postpartum. Under graviditetens andra och tredje trimester var medelvärden för dessa parametrar jämförbara.

Tabell 9: Farmakokinetiska resultat för totalt etravirin efter administrering av etravirin 200 mg 2 gånger dagligen som en del av en antiretroviral regim under graviditetens andra trimester, tredje trimester och postpartum.

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

[a] n = 9 för AUC_{12h}

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska djurstudier har utförts med etravirin på mus, råtta, kanin och hund. Hos mus identifierades de viktigaste målorganen vara levern och koagulationssystemet. Hemorragisk kardiomyopati observerades endast hos hanmöss och bedömdes som sekundär till svår koagulopati medierad via vitamin K-systemet. Hos råtta identifierades de viktigaste målorganen vara levern, tyreoidea och koagulationssystemet. Exponeringen hos mus var ekvivalent med den hos människa, medan den hos råtta låg under den kliniska exponeringen vid den rekommenderade dosen. Hos hund observerades förändringar i lever och gallblåsa vid exponeringar omkring 8 gånger högre än den exponering som observerats hos människa vid den rekommenderade dosen (200 mg 2 gånger dagligen).

I en studie utförd på råtta fann man inga effekter på parning eller fertilitet vid exponeringsnivåer motsvarande dem hos människa vid den kliniskt rekommenderade dosen. Det förekom ingen teratogenicitet för etravirin hos råtta och kanin vid exponeringar motsvarande dem som observerats

hos människa vid den kliniskt rekommenderade dosen. Etravirin hade ingen effekt på avkommans utveckling under laktation eller efter avvänjning vid maternella exponeringar motsvarande dem som observerats vid den kliniskt rekommenderade dosen.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos
Mikrokristallin cellulosa
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Laktosmonohydrat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år om burken är ooöppnad.
8 veckor efter att burken har öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Avlägsna inte torkmedlet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Patienter som inte kan svälja tabletten (tabletterna) hela, kan lösa upp tabletten (tabletterna) i ett glas vatten. Patienten ska instrueras att göra följande:
- placera tabletten (tabletterna) i 5 ml vätska (1 tesked), eller åtminstone tillräcklig mängd vätska för att täcka läkemedlet;
- rör om väl tills vattnet ser mjölkaktigt ut;
- om så önskas, tillsätt mer vatten eller alternativt apelsinjuice eller mjölk (patienten bör inte placera tabletterna i apelsinjuice eller mjölk utan att först tillsätta vatten);
- drick omedelbart;
- skölj glaset flera gånger med vatten, apelsinjuice eller mjölk och svälj all vätska efter varje sköljning för att säkerställa att patienten tar hela dosen.

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

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/468/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 28 augusti 2008
Datum för senaste förnyat godkännande: 28 augusti 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

INTELENCE 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 100 mg etravirin.

Hjälpämne med känd effekt: varje tablett innehåller 160 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett
Vit till benvit oval tablett med ”T125” präglat på ena sidan och ”100” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

INTELENCE, i kombination med en boostrad proteashämmare och andra antiretrovirala läkemedel, är indicerat för behandling av infektion med humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1) hos vuxna patienter med antiretroviral behandlingserfarenhet och hos pediatriska patienter från 6 års ålder med antiretroviral behandlingserfarenhet (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1).

Indikationen hos vuxna baseras på 48-veckorsanalys av två fas III-studier på höggradigt behandlingserfarna patienter där INTELENCE studerades i kombination med en optimerad bakgrundsregim (OBR), vari ingick darunavir/ritonavir. Indikationen hos pediatriska patienter baseras på en enarmad 48 veckors fas II-studie bestående av pediatriska patienter med tidigare erfarenhet av antiretroviral behandling (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

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

INTELENCE skall alltid ges i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Dosering
Vuxna
Den rekommenderade dosen INTELENCE för vuxna är 200 mg (två 100 mg-tabletter) att intas oralt två gånger dagligen efter måltid (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population (6 år upp till och med 17 års ålder)
Den rekommenderade dosen av INTELENCE för pediatriska patienter (6 år upp till och med 17 års ålder och som väger minst 16 kg) baseras på kroppsvikt (se tabell nedan). INTELENCE tablett(er) ska intas oralt efter en måltid (se avsnitt 5.2).

Rekommenderad dos av INTELENCE för pediatriska patienter från 6 år upp till och med 17 års ålder		
Vikt	**Dos**	**Tabletter**
≥ 16 till < 20 kg	100 mg två gånger dagligen	4 x 25 mg tabletter två gånger dagligen eller en 100 mg tablett två gånger dagligen

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

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

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

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

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

Pediatrisk population (under 6 års ålder)
Säkerhet och effekt för INTELENCE för barn i åldern < 6 år eller som väger mindre än 16 kg har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.2). Inga data finns tillgängliga.

Graviditet och postpartum
Baserat på begränsade tillgängliga data krävs ingen dosjustering under graviditet och postpartum (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt
Oral användning.
Patienter skall bli instruerade att svälja tabletten/tabletterna hela tillsammans med vätska såsom vatten. Patienter som inte kan svälja tabletten (tabletterna) hela kan lösa upp den (dem) i ett glas vatten. Anvisningar om upplösning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

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

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

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

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

Svåra hud- och överkänslighetsreaktioner
Svåra hudbiverkningar har rapporterats vid användning av INTELENCE; Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme har rapporterats i sällsynta fall (< 0,1 %). Behandlingen med INTELENCE skall avbrytas om en allvarlig hudreaktion utvecklas.

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

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

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

Fördröjning av avbrytande av behandling med INTELENCE efter debut av svåra hudutslag kan resultera i en livshotande reaktion.
Patienter som har avbrutit behandlingen på grund av överkänslighetsreaktioner får inte återuppta behandling med INTELENCE.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Läkemedelsinteraktioner
Kombination av etravirin och tipranavir/ritonavir rekommenderas inte, beroende på uttalad farmakokinetisk interaktion (76 % minskning av AUC för etravirin), vilket signifikant skulle kunna försämra det virologiska svaret på etravirin.
För ytterligare information om interaktioner med andra läkemedel, se avsnitt 4.5.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar exponeringen för etravirin
Etravirin metaboliseras via CYP3A4, CYP2C9 och CYP2C19, varefter följer glukuronidering av metaboliterna med uridindifosfatglukuronosyltransferas (UDPGT). Läkemedel som inducerar

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

Läkemedel som påverkas av användning av etravirin
Etravirin är en svag inducerare av CYP3A4. Samtidig administrering av INTELENCE och läkemedel som primärt metaboliseras via CYP3A4 kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av sådana läkemedel, vilket skulle kunna minska eller förkorta deras terapeutiska effekter.
Etravirin är en svag hämmare av CYP2C9 och CYP2C19. Etravirin är också en svag hämmare av P-glykoprotein. Samtidig administrering av läkemedel som primärt metaboliseras via CYP2C9 eller CYP2C19 eller transporteras av P-glykoprotein kan leda till ökade plasmakoncentrationer av sådana läkemedel, vilket kan öka eller förlänga deras terapeutiska effekt eller förändra deras biverkningsprofil.

Kända och teoretiskt möjliga interaktioner med ett urval av antiretrovirala och icke-antiretrovirala läkemedel återfinns i tabell 1.

Interaktionstabell
Interaktioner mellan etravirin och andra samtidigt administrerade läkemedel återfinns i tabell 1 (ökning anges med ”↑”, minskning med ”↓”, ingen förändring med ”↔”, inte utförd med ”ND”, konfidensintervall med ”CI”).

Tabell 1: INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID KOMBINATION MED ANDRA LÄKEMEDEL		
Läkemedel indelade efter terapiområde	**Effekter på läkemedelsnivåer Minsta kvadrat medelvärde (90 % CI; 1,00 = ingen effekt)**	**Rekommendationer avseende samtidig administrering**
MEDEL MOT INFEKTIONSSJUKDOMAR		
Antiretrovirala medel		
NRTI		
Didanosin 400 mg en gång dagligen	didanosin AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C_{min} ND C_{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) etravirin AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C_{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) C_{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Ingen signifikant effekt på farmakokinetiska parametrar för didanosin och etravirin har observerats. INTELENCE och didanosin kan användas utan dosjusteringar.
Tenofovirdisoproxil-fumarat 300 mg en gång dagligen	tenofovir AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C_{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) C_{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) etravirin AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C_{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) C_{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Ingen signifikant effekt på farmakokinetiska parametrar för tenofovir och etravirin har observerats. INTELENCE och tenofovir kan användas utan dosjusteringar.
Andra NRTI	Ej undersökt, men baserat på den primärt renala eliminationsvägen för andra NRTI-preparat (t.ex. abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin och zidovudin) förväntas inga interaktioner.	Etravirin kan användas tillsammans med dessa NRTI utan dosjustering.

NNRTI		
Efavirenz Nevirapin Rilpivirin	Kombination av två NNRTI har inte visat sig ge några fördelar. Samtidig användning av INTELENCE och efavirenz eller nevirapin kan ge upphov till en signifikant minskning av plasmakoncentrationen av etravirin och en förlust av behandlingseffekt för INTELENCE. Samtidig användning av INTELENCE och rilpivirin kan ge upphov till en minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin och en förlust av behandlingseffekt för rilpivirin.	Samtidig administrering av INTELENCE och andra NNRTI rekommenderas inte.
HIV-proteashämmare – icke-boostrade (dvs. utan samadministrering med ritonavir i lågdos)		
Indinavir	Samtidig användning av INTELENCE och indinavir kan ge upphov till en signifikant minskning av plasmakoncentrationen av indinavir och en förlust av behandlingseffekt för indinavir.	Samtidig administrering av INTELENCE och indinavir rekommenderas inte.
Nelfinavir	Ej undersökt. INTELENCE förväntas öka plasmakoncentrationen av nelfinavir.	Samtidig administrering av INTELENCE och nelfinavir rekommenderas inte.
HIV-proteashämmare – boostrade (med ritonavir i lågdos)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gång dagligen	<u>atazanavir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C_{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) C_{max} ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C_{min} ↑ 1.26 (1,12-1,42) C_{max} ↑ 1.30 (1,17-1,44)	INTELENCE och atazanavir/ritonavir kan användas utan dosjustering.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen	<u>darunavir</u> AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C_{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) C_{max} ↔ 1,11 (1,01-1,22) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C_{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) C_{max} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE och darunavir/ritonavir kan användas utan dosjusteringar (se också avsnitt 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg två gånger dagligen	<u>amprenavir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C_{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) C_{max} ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>etravirin</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Amprenavir/ritonavir och fosamprenavir/ritonavir kan kräva dosminskning när de administreras samtidigt med INTELENCE. Användning av oral lösning kan övervägas för dosminskning.
Lopinavir/ritonavir (tablett) 400/100 mg två gånger dagligen	<u>lopinavir</u> AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C_{min} ↓ 0,80 (0,73-0,88) C_{max} ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C_{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) C_{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE och lopinavir/ritonavir kan användas utan dosjusteringar.
Saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg två gånger dagligen	<u>saquinavir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C_{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) C_{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C_{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) C_{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE och saquinavir/ritonavir kan användas utan dosjusteringar.

Tipranavir/ritonavir 500/200 mg två gånger dagligen	tipranavir AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C_{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) C_{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) etravirin AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C_{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C_{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Samtidig administrering av tipranavir/ritonavir och INTELENCE rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
CCR5-antagonister		
Maravirok 300 mg två gånger dagligen Maravirok/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg två gånger dagligen	maravirok AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C_{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) C_{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) etravirin AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C_{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) C_{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17) maravirok* AUC ↑ 3,10 (2,57-3,74) C_{min} ↑ 5,27 (4,51-6,15) C_{max} ↑ 1,77 (1,20-2,60) * jämfört med maraviroc 150 mg två gånger dagligen	Den rekommenderade dosen för maravirok i kombination med INTELENCE i närvaro av potenta CYP3A-hämmare (t.ex. boostrade proteashämmare) är 150 mg två gånger dagligen, utom för fosamprenavir/ritonavir (maravirokdos 300 mg två gånger dagligen). Ingen dosjustering krävs för INTELENCE. Se också avsnitt 4.4.
Fusionshämmare		
Enfuvirtid 90 mg två gånger dagligen	etravirin* AUC ↔[a] C_{0h} ↔[a] Enfuvirtidkoncentrationerna har inte undersökts, och ingen effekt förväntas. * baserat på populationsfarmakokinetiska analyser	Ingen interaktion förväntas varken för INTELENCE eller enfuvirtid när medlen ges samtidigt.
Integrashämmare		
Dolutegravir 50 mg en gång dagligen Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg en gång dagligen + 600/100 mg två gånger dagligen Dolutegravir + lopinavir/ritonavir 50 mg en gång dagligen + 400/100 mg två gånger dagligen	dolutegravir AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C_{min} ↓ 0,12 (0,09-0,16) C_{max} ↓ 0,48 (0,43-0,54) etravirin AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a] dolutegravir AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C_{min} ↓ 0,63 (0,52-0,77) C_{max} ↓ 0,88 (0,78-1,00) etravirin AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a] dolutegravir AUC↔ 1,11(1,02-1,20) C_{min} ↑ 1,28 (1,13-1,45) C_{max} ↔ 1,07 (1,02-1,13) etravirin AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Etravirin minskade signifikant dolutegravirs plasmakoncentration. Effekten av etravirin på dolutegravirs plasmakoncentration mildrades genom samtidig administrering av darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir och förväntas mildras med atazanavir/ritonavir. INTELENCE ska endast användas med dolutegravir vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir. Denna kombination kan användas utan dosjustering.

Raltegravir 400 mg två gånger dagligen	raltegravir AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C_{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) C_{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15) etravirin AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C_{min} ↔ 1,17 (1.10-1,26) C_{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE och raltegravir kan användas utan dosjusteringar.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin 0,5 mg enkeldos	digoxin AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C_{min} ND C_{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE och digoxin kan användas utan dosjusteringar. Det rekommenderas att man kontrollerar digoxinnivåerna när digoxin kombineras med INTELENCE.
Amiodaron Bepridil Disopyramid Flekainid Lidokain (systemiskt) Mexiletin Propafenon Kinidin	Ej undersökt. INTELENCE förväntas minska plasmakoncentrationerna av dessa antiarytmika.	Försiktighet är påkallad och uppföljning av terapeutiska koncentrationer, om sådan är möjlig, rekommenderas när antiarytmika ges samtidigt med INTELENCE.
ANTIBIOTIKA		
Azitromycin	Ej undersökt. Baserat på den biliära eliminationsvägen för azitromycin förväntas inga interaktioner mellan azitromycin och INTELENCE.	INTELENCE och azitromycin kan användas utan dosjusteringar.
Klaritromycin 500 mg två gånger dagligen	klaritromycin AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) C_{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) C_{max} ↓ 0,66 (0,57-0,77) 14-OH-klaritromycin AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C_{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) C_{max} ↑ 1,33 (1,13-1,56) etravirin AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C_{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C_{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Klaritromycinexponeringen minskade av etravirin; dock ökade koncentrationerna av den aktiva metaboliten, 14-OH-klaritromycin. Eftersom 14-OH-klaritromycin har minskad aktivitet mot *Mycobacterium avium*-komplexet (MAC) kan den sammantagna effekten mot denna patogen ändras. Alternativ till klaritromycin skall därför övervägas för behandling av MAC.
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	Ej undersökt. INTELENCE förväntas öka plasmakoncentrationerna av warfarin.	Det rekommenderas att INR (international normalised ratio) kontrolleras när warfarin kombineras med INTELENCE.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Ej undersökt. Karbamazepin, fenobarbital och fenytoin förväntas minska plasmakoncentrationerna av etravirin.	Kombination rekommenderas inte.

ANTIMYKOTIKA		
Flukonazol 200 mg en gång på morgonen	flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C_{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) C_{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) etravirin AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C_{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) C_{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE och flukonazol kan användas utan dosjusteringar.
Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol	Ej undersökt. Posakonazol, en potent hämmare av CYP3A4, kan öka plasmakoncentrationerna av etravirin. Itrakonazol och ketokonazol är både potenta hämmare av och substrat för CYP3A4. Samtidig systemisk användning av itrakonazol eller ketokonazol och INTELENCE kan öka plasmakoncentrationerna av etravirin. Samtidigt kan plasmakoncentrationerna av itrakonazol eller ketokonazol minska på grund av INTELENCE.	INTELENCE och dessa antimykotika kan användas utan dosjusteringar.
Vorikonazol 200 mg två gånger dagligen	vorikonazol AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C_{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) C_{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) etravirin AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C_{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) C_{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)	INTELENCE och vorikonazol kan användas utan dosjusteringar.
ANTIMALARIAMEDEL		
Artemeter/lumefantrin 80/480 mg, 6 doser vid 0, 8, 24, 36, 48 och 60 timmar	artemeter AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C_{min} ↓ 0,82 (0,67-1,01) C_{max} ↓ 0,72 (0,55-0,94) dihydroartemisinin AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C_{min} ↓ 0,83 (0,71-0,97) C_{max} ↓ 0,84 (0,71-0,99) lumefantrin AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C_{min} ↔ 0,97 (0,83-1,15) C_{max} ↔ 1,07 (0,94-1,23) etravirin AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C_{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C_{max} ↔ 1,11 (1,06-1,17)	Noggrann övervakning av antimalariasvar är befogad vid samtidig administrering av INTELENCE och artemeter/lumefantrin, eftersom den observerade minskade exponeringen för artemeter och/eller dess aktiva metabolit, dihydroartemesinin, kan resultera i minskad antimalariaeffekt. Det behövs ingen dosjustering för INTELENCE.
MEDEL MOT MYKOBAKTERIER		
Rifampicin Rifapentin	Ej undersökt. Rifampicin och rifapentin förväntas minska plasmakoncentrationerna av etravirin. INTELENCE skall användas i kombination med en boostrad proteashämmare. Rifampicin är kontraindicerat i kombination med boostrade proteashämmare.	Kombination rekommenderas inte.

Rifabutin 300 mg en gång dagligen	Med samtidig användning av en boostrad proteashämmare: Ingen interaktionsstudie har utförts. Baserat på historiska data kan en minskning av exponeringen för etravirin förväntas. Exponeringen för rifabutin, och särskilt för 25-O-desacetylrifabutin, kan däremot förväntas öka. Utan samtidig användning av en boostrad proteashämmare (utanför rekommenderad indikation för etravirin): <u>rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C_{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) C_{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03) <u>25-O-desacetyl-rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C_{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) C_{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C_{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) C_{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)	Kombinationen av INTELENCE och en boostrad proteashämmare och rifabutin skall användas med försiktighet på grund av risken för minskning av exponeringen för etravirin och risken för ökning av exponeringen för rifabutin och 25-O-desacetylrifabutin. Noggrann övervakning av virologiskt svar och rifabutin-relaterade biverkningar rekommenderas. Se produktinfomationen för den samtidigt använda boostrade proteashämmaren (PI) för vilken dosjustering som skall göras för rifabutin.
BENSODIAZEPINER		
Diazepam	Ej undersökt. Etravirin förväntas öka plasmakoncentrationerna av diazepam.	Alternativ till diazepam skall övervägas.
KORTIKOSTEROIDER		
Dexametason (systemiskt)	Ej undersökt. Dexametason förväntas minska plasmakoncentrationerna av etravirin.	Systemiskt dexametason skall användas med försiktighet, eller så skall alternativ övervägas, i synnerhet för kronisk användning.
ÖSTROGENBASERADE ANTIKONCEPTIONELLA MEDEL		
Etinylestradiol 0,035 mg en gång dagligen Noretindron 1 mg en gång dagligen	<u>etinylestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C_{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) C_{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) <u>noretindron</u> AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C_{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) C_{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) <u>etravirin</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Kombinationen av östrogen- och/eller progesteronbaserade preventivmedel och INTELENCE kan användas utan dosjustering.
DIREKTVERKANDE VIRUSHÄMMANDE MEDEL MOT HEPATIT C-VIRUS (HCV)		
Ribavirin	Ej undersökt, men baserat på den renala elimationsvägen för ribavirin förväntas inga interaktioner.	Kombinationen INTELENCE och ribavirin kan användas utan dosjusteringar.

Boceprevir Boceprevir 800 mg 3 gånger dagligen + etravirin 200 mg var 12:e timme	boceprevir AUC ↑ 1,10 (0,94-1,28) C_{max} ↑ 1,10 (0,94-1,29) C_{min} ↓ 0,88 (0,66-1,17) etravirin AUC ↓ 0,77 (0,66-0,91) C_{max} ↓ 0,76 (0,68-0,85) C_{min} ↓ 0,71 (0,54-0,95)	Den kliniska betydelsen av minskningar hos etravirins farmakokinetiska parametrar och C_{min} hos boceprevir i samband medkombinationsbehandling med HIV-antiretrovirala läkemedel som också påverkar farmakokinetiken hos etravirin och/eller boceprevir har inte specifikt utvärderats. Ökad klinisk och laborativ övervakning av HIV- och HCV-suppression rekommenderas.
Telaprevir 750 mg var 8:e timme	telaprevir AUC ↓ 0,84 (0,71-0,98) C_{max} ↓ 0,90 (0,79-1,02) C_{min} ↓ 0,75 (0,61-0,92) etravirine AUC ↔ 0,94 (0,85-1,04) C_{max} ↔ 0,93 (0,84-1,03) C_{min} ↔ 0,97 (0,86-1,10)	Kombinationen INTELENCE och telaprevir kan användas utan dosjusteringar.
VÄXTBASERADE MEDEL		
Johannesört (*Hypericum perforatum*)	Ej undersökt. Johannesört förväntas minska plasmakoncentrationerna av etravirin.	Kombination rekommenderas inte.
HMG CO-A-REDUKTASHÄMMARE		
Atorvastatin 40 mg en gång dagligen	atorvastatin AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C_{min} ND C_{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) 2-OH-atorvastatin AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C_{min} ND C_{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) etravirin AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C_{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C_{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	Kombinationen av INTELENCE och atorvastatin kan ges utan några dosjusteringar; dock kan dosen av atorvastatin behöva ändras mot bakgrund av det kliniska svaret.
Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Ej undersökt. Ingen interaktion förväntas mellan pravastatin och INTELENCE. Lovastatin, rosuvastatin och simvastatin är CYP3A4-substrat, och samtidig administrering med INTELENCE kan medföra lägre plasmakoncentrationer av HMG Co-A-reduktashämmaren. Fluvastatin och rosuvastatin metaboliseras via CYP2C9, och samtidig administrering med INTELENCE kan medföra högre plasmakoncentrationer av HMG Co-A-reduktashämmaren.	Dosjustering kan krävas för dessa HMG Co-A-reduktashämmare.
H_2-RECEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg två gånger dagligen	etravirin AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C_{min} ND C_{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE kan administreras samtidigt med H_2-receptorantagonister utan dosjusteringar.

IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus	Ej undersökt. Etravirin förväntas minska plasmakoncentrationerna av ciklosporin, sirolimus och takrolimus.	Samtidig administrering med systemiska immunsuppressiva medel måste ske med försiktighet, eftersom plasmakoncentrationerna av ciklosporin, sirolimus och takrolimus kan påverkas när de administreras samtidigt med INTELENCE.
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon individuell dosering på mellan 60 mg och 130 mg en gång dagligen	R(-) metadon AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C_{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C_{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) S(+) metadon AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C_{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) C_{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) etravirin AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Inga ändringar av metadondoseringen krävdes med utgångspunkt från kliniskt status under eller efter perioden med samtidig administrering av INTELENCE.
PDE5-HÄMMARE		
Sildenafil 50 mg enkeldos Tadalafil Vardenafil	sildenafil AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C_{min} ND C_{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) N-desmetyl-sildenafil AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C_{min} ND C_{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Vid samtidig användning av PDE5-hämmare och INTELENCE kan krävas dosjustering av PDE5-hämmaren för att önskad klinisk effekt skall uppnås.
TROMBOCYTAGGREGATIONSHÄMMANDE MEDEL		
Klopidogrel	*In vitro*-data visar att etravirin har en hämmande verkan på CYP2C19. Det är därför möjligt att etravirin kan hämma metabolismen av klopidogrel till dess aktiva metabolit genom sådan hämning via CYP2C19 *in vivo*. Den kliniska relevansen av denna interaktion har inte visats.	Som en försiktighetsåtgärd är det rekommenderat att samtidig användning av etravirin och klopidogrel ska undvikas.
PROTONPUMPSHÄMMARE		
Omeprazol 40 mg en gång dagligen	etravirin AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C_{min} ND C_{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE kan administreras samtidigt med protonpumpshämmare utan dosjusteringar.
SELEKTIVA SEROTONINÅTERUPPTAGSHÄMMARE (SSRI)		
Paroxetin 20 mg en gång dagligen	paroxetin AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C_{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) C_{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) etravirin AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C_{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) C_{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE kan administreras samtidigt med paroxetin utan dosjusteringar.

[a] Jämförelse baserad på historiska kontroller.

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

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

Amning
Det är okänt om etravirin utsöndras i bröstmjölk. Som en generell regel för att undvika överföring av hiv-smitta rekommenderas hivinfekterade mödrar att, inte under några omständigheter, amma sina barn.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

INTELENCE har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar i form av sömnighet och yrsel har rapporterats för patienter behandlade med INTELENCE, med i stort sett samma förekomst som vid behandling med placebo (se avsnitt 4.8). Det finns ingen evidens för att INTELENCE kan påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner, men hänsyn skall ändå tas till biverkningsprofilen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Säkerhetsvärderingen baseras på samtliga data från 1 203 patienter i de placebokontrollerade fas III-studierna DUET-1 och DUET-2 av HIV-1-infekterade vuxna patienter med tidigare erfarenhet av antiretroviral behandling, av vilka 599 behandlades med INTELENCE (200 mg två gånger dagligen) (se avsnitt 5.1). I dessa sammanslagna studier var medianexponeringen för patienterna i INTELENCE-armen 52,3 veckor.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna (incidens ≥ 10 % i INTELENCE-armen), oavsett intensitet, som förekom i fas III-studierna var hudutslag (19,2 % i INTELENCE-armen mot 10,9 % i placeboarmen), diarré (18,0 % i INTELENCE-armen mot 23,5 % i placeboarmen), illamående (14,9 % i INTELENCE-armen mot 12,7 % i placeboarmen) och huvudvärk (10,9 % i INTELENCE-armen mot 12,7 % i placeboarmen). Frekvensen behandlingsavbrott beroende på någon biverkning var 7,2 % hos patienter som fick INTELENCE och 5,6 % hos patienter som fick placebo. Den biverkning som oftast ledde till behandlingsavbrott var hudutslag (2,2 % i INTELENCE-armen mot 0 % i placeboarmen).

Utslagen var oftast lindriga till måttliga, i allmänhet makulösa till makulopapulösa eller erytematösa, uppträdde mestadels under andra behandlingsveckan och förekom sällan efter vecka 4. Utslagen var mestadels självbegränsande och försvann i allmänhet efter 1–2 veckor vid fortsatt behandling (se avsnitt 4.4). Förekomsten av hudutslag var högre hos kvinnor än hos män i INTELENCE-armen i DUET-studierna (hudutslag ≥ grad 2) rapporterades hos 9/60 [15,0 %] kvinnor jämfört med 51/539 [9,5 %] män; avbrytande av behandling på grund av hudutslag rapporterades hos 3/60 [5,0 %] kvinnor jämfört med 10/539 [1,9 %] män (se avsnitt 4.4). Det förelåg ingen könsskillnad vad gäller svårighetsgrad eller behandlingsavbrott på grund av hudutslag. Kliniska data är begränsade och en

ökad risk för hudreaktioner kan inte uteslutas hos patienter som tidigare haft NNRTI-associerade hudreaktioner (se avsnitt 4.4).

Biverkningstabell

Biverkningar av måttlig intensitet eller mer (≥ grad 2) som rapporterats för INTELENCE-behandlade patienter sammanfattas i tabell 2 (bakgrundsregim anges med ”BR”). Laboratorieavvikelser som betraktas som biverkningar finns upptagna i ett textavsnitt nedanför tabell 2. Biverkningarna listas enligt organsystem och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10) och mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100). Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar kan inte påvisas baserat på det antal patienter som ingick i DUET-studierna.

Tabell 2: Studierna DUET-1 och DUET-2		
Klassificering av organsystem	**Frekvens-kategori**	**Biverkningar (INTELENCE + BR mot placebo + BR)**
Blodet och lymfsystemet	vanliga	trombocytopeni (1,3 % mot 1,5 %), anemi (4,0 % mot 3,8 %)
Immunsystemet	mindre vanliga	immunrekonstitutionssyndrom (0,2 % mot 0,3 %), läkemedelsöverkänslighet (0,8 % mot 1,2 %)
Metabolism och nutrition	vanliga	diabetes mellitus (1,3 % mot 0,2 %), hyperglykemi (1,5 % mot 0,7 %), hyperkolesterolemi (4,3 % mot 3,6 %), hypertriglyceridemi (6,3 % mot 4,3 %), hyperlipidemi (2,5 % mot 1,3 %)
	mindre vanliga	anorexi (0,8 % mot 1,5 %), dyslipidemi (0,8 % mot 0,3 %)
Psykiska störningar	vanliga	ångest (1,7 % mot 2,6 %), sömnlöshet (2,7 % mot 2,8 %)
	mindre vanliga	förvirringstillstånd (0,2 % mot 0,2 %), desorientering (0,2 % mot 0,3 %), mardrömmar (0,2 % mot 0,2 %), sömnstörningar (0,5 % mot 0,5 %), nervositet (0,2 % mot 0,3 %), onormala drömmar (0,2 % mot 0,2 %)
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga	perifer neuropati (3,8 % mot 2,0 %), huvudvärk (3,0 % mot 4,5 %)
	mindre vanliga	kramper (0,5 % mot 0,7 %), synkope (0,3 % mot 0,3 %), amnesi (0,3 % mot 0,5 %), tremor (0,2 % mot 0,3 %), somnolens (0,7 % mot 0,5 %), parestesier (0,7 % mot 0,7 %), hypestesi (0,5 % mot 0,2 %), hypersomni (0,2 % mot 0 %), uppmärksamhetsstörning (0,2 % mot 0,2 %)
Ögon	mindre vanliga	dimsyn (0,7 % mot 0 %)
Öron och balansorgan	mindre vanliga	yrsel (0,2 % mot 0,5 %)
Hjärtat	vanliga	hjärtinfarkt (1,3 % mot 0,3 %)
	mindre vanliga	förmaksflimmer (0,2 % mot 0,2 %), angina pectoris (0,5 % mot 0,3 %)
Blodkärl	vanliga	hypertoni (3,2 % mot 2,5 %)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	mindre vanliga	bronkospasm (0,2 % mot 0 %), ansträngningdyspné (0,5 % mot 0,5 %)
Magtarmkanalen	vanliga	gastroesofageal refluxsjukdom (1,8 % mot 1,0 %), diarré (7,0 % mot 11,3 %), kräkningar (2,8 % mot 2,8 %), illamående (5,2 % mot 4,8 %), buksmärta (3,5 % mot 3,1 %), gasbildning (1,5 % mot 1,0 %), gastrit (1,5 % mot 1,0 %)

	mindre vanliga	pankreatit (0,7 % mot 0,3 %), hematemes (0,2 % mot 0 %), stomatit (0,2 % mot 0,2 %), förstoppning (0,3 % mot 0,5 %), utspänd buk (0,7 % mot 1,0 %), muntorrhet (0,3 % mot 0 %), kväljning (0,2 % mot 0 %)
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	hepatit (0,2 % mot 0,3 %), leversteatos (0,3 % mot 0 %), cytolytisk hepatit (0,3 % mot 0 %), leverförstoring (0,5 % mot 0,2 %)
Hud och subkutan vävnad	mycket vanliga	hudutslag (10,0 % mot 3,5 %)
	vanliga	nattliga svettningar (1,0 % mot 1,0 %)
	mindre vanliga	ansiktssvullnad (0,3 % mot 0 %), hyperhidros (0,5 % mot 0,2 %), prurigo (0,7 % mot 0,5 %), torr hud (0,3 % mot 0,2 %)
Njurar och urinvägar	vanliga	njursvikt (2,7 % mot 2,0 %)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	mindre vanliga	gynekomasti (0,2 % mot 0 %)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanliga	trötthet (3,5 % mot 4,6 %)
	mindre vanliga	tröghet (0,2 % mot 0 %)

Ytterligare biverkningar av minst måttlig intensitet, som observerats i andra studier, var angioödem, erythema multiforme och hjärnblödning. Inget av dessa tillstånd rapporterades hos mer än 0,5 % av patienterna. Stevens-Johnsons syndrom (sällsynt; < 0,1 %) och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynt; < 0,01 %) har rapporterats under den kliniska utvecklingen av INTELENCE.

Avvikande laboratorievärden
Kliniska avvikelser i laboratorievärden till följd av behandlingen (grad 3 eller 4) och bedömda som läkemedelsbiverkningar, som rapporterades hos ≥ 2 % av patienterna i INTELENCE-armen, jämfört med placeboarmen, var följande: ökning av amylas (8,9 % mot 9,4 %), kreatinin (2,0 % mot 1,7 %), lipas (3,4 % mot 2,6 %), totalkolesterol (8,1 % mot 5,3 %), LDL (low density lipoprotein) (7,2 % mot 6,6 %), triglycerider (9,2 % mot 5,8 %), glukos (3,5 % mot 2,4 %), ALAT (alaninaminotransferas) (3,7 % mot 2,0 %), ASAT (aspartataminotransferas) (3,2 % mot 2,0 %) samt minskning av neutrofiler (5,0 % mot 7,4 %) och vita blodkroppar (2,0 % mot 4,3 %).

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

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

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

Pediatrisk population (6 år upp till och med 17 års ålder)
Säkerhetsbedömningen hos barn och ungdomar baseras på 48 veckors analysen av den enarmade fas II PIANO-studien där 101 HIV 1-infekterade antiretroviralt behandlingserfarna pediatriska patienter från 6 år upp till och med 17 års ålder som vägde minst 16 kg fick INTELENCE i kombination med andra antiretrovirala medel (se avsnitt 5.1). Frekvensen, typen och allvarlighetsgraden av biverkningar i pediatriska patienter var jämförbara med dem som observerats hos vuxna. Hudreaktioner

rapporterades oftare hos kvinnliga patienter än hos manliga patienter (hudreaktion ≥ grad 2 rapporterades hos 13/64 [20,3 %] kvinnor jämfört med 2/37 [5,4 %] män; utsättande p.g.a hudutslag rapporterades hos 4/64 [6,3 %] kvinnor jämfört med 0/37 [0 %] män) (se avsnitt 4.4). Oftast var hudutslagen milda till måttliga, av makulär/papulös typ, och inträffade under den andra veckan av behandlingen. Hudutslagen var mestadels självbegränsande och försvann i allmänhet inom en vecka vid fortsatt behandling.

Särskilda patientgrupper
Patienter som är co-infekterade med hepatit B- och/eller hepatit C-virus
I den sammanslagna analysen för DUET-1 och DUET-2 tenderade förekomsten av hepatiska händelser att vara högre hos co-infekterade patienter som behandlats med INTELENCE jämfört med co-infekterade patienter i placebogruppen. INTELENCE skall användas med försiktighet till dessa patienter (se också avsnitt 4.4 och 5.2).

Biverkningar identifierade efter att INTELENCE godkänts för försäljning
Överkänslighetsreaktioner inklusive DRESS har rapporterats för INTELENCE. Dessa överkänslighetsreaktioner kännetecknades av utslag, feber och ibland organengagemang (inklusive, men inte begränsat till, svåra utslag eller utslag förenat med feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, orala lesioner, konjunktivit, hepatit och eosinofili) (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns inga data avseende symtom vid överdosering med INTELENCE, men det är möjligt att de vanligaste biverkningarna av INTELENCE, dvs. hudutslag, diarré, illamående och huvudvärk skulle vara de vanligaste observerade symtomen. Det finns ingen specifik antidot vid överdosering med INTELENCE. Behandling av överdosering med INTELENCE utgörs av allmänna stödjande åtgärder inklusive kontroll av vitaltecken och observation av patientens kliniska status. Om så är indicerat kan oabsorberad aktiv substans elimineras genom kräkning. Administrering av aktivt kol kan också användas för att bidra till att avlägsna aktiv substans som inte absorberats. Eftersom etravirin i hög grad är proteinbundet är det mindre sannolikt att dialys är av värde för avlägsnande av den aktiva substansen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Antiviral aktivitet *in vitro*
Etravirin uppvisar aktivitet mot HIV-1 av vildtyp i T-cellslinjer och primärceller med medianvärden för EC_{50} på mellan 0,9 och 5,5 nM. Etravirin uppvisar aktivitet mot primära isolat av HIV-1 grupp M (subtyper A, B, C, D, E, F och G) och HIV-1 grupp O med EC_{50}-värden mellan 0,3 och 1,7 nM respektive 11,5 och 21,7 nM. Även om etravirin uppvisar *in vitro*-aktivitet mot HIV-2 av vildtyp, med medianvärden för EC_{50} på mellan 5,7 och 7,2 µM, rekommenderas inte behandling av HIV-2-infektion med etravirin, då kliniska data saknas. Etravirin har bibehållen aktivitet mot HIV-1-virusstammar som

är resistenta mot nukleosidanaloga omvända transkriptashämmare och/eller proteashämmare. Dessutom uppvisar etravirin fold change (FC) $EC_{50} \leq 3$ mot 60 % av 6 171 NNRTI-resistenta kliniska isolat.

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

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

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

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

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

Sammanfattning av effektresultat

Tabell 3: Sammanslagna 48-veckorsdata från studierna DUET-1 och DUET-2			
	INTELENCE + BR N=599	Placebo + BR N=604	Behandlingsskillnad (95 % CI)
Baslinjekarakteristika			
Medianvärde HIV-1 RNA i plasma	4,8 $\log_{10}$ kopior/ml	4,8 $\log_{10}$ kopior/ml	
CD4-cellantal (median)	99 x 10^6 celler/l	109 x 10^6 celler/l	

Resultat			
Bekräftad odetekterbar virusmängd (HIV-1 RNA < 50 kopior/ml)[a] n (%)			
Totalt	363 (60,6 %)	240 (39,7 %)	20,9 % (15,3 %; 26,4 %)[d]
De novo ENF	109 (71,2 %)	93 (58,5 %)	12,8 % (2,3 %; 23,2 %)[f]
Ej *de novo* ENF	254 (57,0 %)	147 (33,0 %)	23,9 % (17,6 %; 30,3 %)[f]
HIV-1 RNA < 400 kopior/ml[a] n (%)	428 (71,5 %)	286 (47,4 %)	24,1 % (18,7 %; 29,5 %)[d]
HIV-1 RNA $\log_{10}$ medelförändring från baslinjen ($\log_{10}$ kopior/ml)[b]	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5)[c]
CD4-cellantal medelförändring från baslinjen (x 10^6/l)[b]	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5)[c]
Någon AIDS-definierande sjukdom och/eller död n (%)	35 (5,8 %)	59 (9,8 %)	-3,9 % (-6,9 %; -0,9 %)[e]

[a] Beräkning enligt algoritmen TLOVR (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response).
[b] ”Non-completer” räknas som svikt (NC = F).
[c] Behandlingsskillnader baseras på genomsnittliga minsta kvadratvärden från en ANCOVA-modell som inkluderar stratifieringsfaktorerna. P-värde < 0,0001 för genomsnittlig minskning av HIV-1 RNA; P-värde = 0,0006 för genomsnittlig förändring av CD4-cellantal.
[d] Konfidensintervall för observerade skillnader i responsfrekvens; P-värde < 0,0001 från logistisk regressionsmodell, inklusive stratifieringsfaktorer.
[e] Konfidensintervall för observerade skillnader i responsfrekvens; P-värde = 0,0408.
[f] Konfidensintervall för observerade skillnader i responsfrekvens; P-värde från CMH-test med kontroll av stratifieringsfaktorer = 0,0199 för *de novo* och < 0,0001 för ej *de novo*.

Eftersom det förelåg en signifikant interaktionseffekt mellan behandling och ENF, gjordes primäranalysen för 2 ENF-strata (patienter som återanvände eller inte använde ENF, mot patienter som använde ENF *de novo*). Sammanslagna 48-veckorsdata från studierna DUET-1 och DUET-2 visade att INTELENCE-armen var överlägsen placeboarmen oavsett om ENF användes *de novo* (p = 0,0199) eller inte (p < 0,0001). Resultaten av denna analys (48-veckorsdata) uppdelat per ENF-stratum framgår av tabell 3.

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

En subgruppsanalys av det virologiska svaret (definierat som virusmängd < 50 HIV-1 RNA kopior/ml) vecka 48 i förhållande till baslinjevärden för virusmängd och CD4-antal (sammanslagna DUET-data) presenteras i tabell 4.

Tabell 4: Sammanslagna data från studierna DUET-1 och DUET-2

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

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

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

Analyser av baslinjegenotyp eller -fenotyp och virologiskt behandlingssvar
I DUET-1 och DUET-2 var förekomsten vid baslinjen av 3 eller fler av följande mutationer: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A samt G190S, (INTELENCE-RAM) associerade med ett minskat virologiskt svar på INTELENCE (se tabell 5). Dessa enskilda mutationer uppträdde i närvaro av andra NNRTI-RAM. V179F förekom aldrig utan Y181C.

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

Tabell 5: Andel patienter med < 50 HIV-1 RNA kopior/ml vecka 48, i förhållande till antal INTELENCE-RAM vid baslinjen, DUET- 1+2 sammanslagna. Patienter med behandlingsavbrott av andra orsaker än virologisk svikt är exkluderade.

Antal INTELENCE-RAM* vid baslinjen	Etravirinarmarna N = 549	
	Återanvändning/ingen användning av ENF	*De novo* ENF
Totalt	63,3 % (254/401)	78,4 % (109/139)
0	74,1 % (117/158)	91,3 % (42/46)
1	61,3 % (73/119)	80,4 % (41/51)
2	64,1 % (41/64)	66,7 % (18/27)
≥ 3	38,3 % (23/60)	53,3 % (8/15)
	Placeboarmarna N = 569	
Totalt	37,1 % (147/396)	64,1 % (93/145)

* INTELENCE-RAM = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S
Observera: samtliga patienter i DUET-studierna fick en bakgrundsdregim bestående av darunavir/rtv, av prövaren valda NRTI och enfuvirtid som möjligt tillägg.

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

Data från DUET-studierna tyder på att baslinjevärdet för fold change (FC) vid EC_{50} för etravirin var en prediktiv faktor för virologiskt utfall, där gradvis minskande behandlingssvar observerades över FC 3 och FC 13.
FC-subgrupperna baseras på de utvalda patientpopulationerna i DUET-1 och DUET-2 och är inte avsedda att representera de definitiva brytpunkterna för klinisk känslighet för INTELENCE.

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

Vecka 12 var det virologiska svaret större i proteashämmarkontrollarmen (-2,2 log_{10} kopior/ml från baslinjen; n = 53) jämfört med INTELENCE-armen (-1,4 log_{10} kopior/ml från baslinjen; n = 40). Denna skillnad mellan behandlingsarmarna var statistiskt signifikant.

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

Pediatrisk population

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

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

Medianvärdet för plasma HIV-1 RNA vid baslinjen var 3,9 log_{10} kopior/ml, och medianantalet CD4-celler vid baselinjen var 385 x 10^6 celler/l.

Tabell 6: Virologiskt svar (ITT - TLOVR), ändring från baslinjen i log_{10} virusmängd (NC = F), och ändring från baslinjen i CD4-procent och cellantal (NC = F) vid vecka 24 i de sammanslagna studierna TMC125-C213 och DUET

Studie **Ålder vid screening** **Behandlingsgrupp**	**TMC125-C213** **6 till < 12 år** **ETR** **N=41**	**TMC125-C213** **12 till < 18 år** **ETR** **N=60**	**TMC125-C213** **6 till < 18 år** **ETR** **N=101**	**Sammanslagna DUET studier** **≥ 18 år** **ETR** **N=599**
Virologiska parametrar				
Virusmängd < 50 kopior/ml vid vecka 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Virusmängd < 400 kopior/ml vid vecka 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
≥ 1 log_{10} minskning från baslinjen vid vecka 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Ändring från baslinjen i log_{10} virusmängd (kopior/ml) vid vecka 24, medelvärde (standardfel) och median (intervall)	-1,62 (0,21) -1,68 (-4,3; 0,9)	-1,44 (0,17) -1,68 (-4,0; 0,7)	-1,51 (0,13) -1,68 (-4,3; 0,9)	-2,37 (0,05) -2,78 (-4,6; 1,4)
Immunologiska parametrar				
Ändring från baslinjen CD4 cellantal (x 10^6 celler/l), medelvärde (standardfel) och median (intervall)	125 (33,0) 124 (-410; 718)	104 (17,5) 81 (-243; 472)	112 (16,9) 108 (-410; 718)	83,5 (3,64) 77,5 (-331; 517)
Ändring från baslinjen CD4-procent, median (intervall)	4 % (-9; 20)	3 % (-4; 14)	4 % (-9; 20)	3 % (-7; 23)

N = antal patienter med data; n = antal observationer

Vid vecka 48 hade 53,5 % av alla pediatriska patienter en konfirmerad odetekterbar virusmängd < 50 HIV-1 RNA kopior/ml enligt TLOVR-alogritmen. Andelen barn med < 400 HIV-1 RNA kopior/ml var 63,4 %. Den genomsnittliga förändringen i HIV-1 RNA från baslinjen till vecka 48 var -1,53 log_{10} kopior/ml och medelvärdet för ökningen av CD4-cellstalen från baslinjen var 156 x 10^6 celler/l.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för INTELENCE som definieras i gällande Paediatric Investigation Plan (PIP) för godkänd indikation, för en eller flera

undergrupper av den pediatriska populationen för human immunbristvirusinfektion (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

Graviditet och postpartum
INTELENCE (200 mg 2 gånger dagligen) utvärderat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel i en studie med 15 gravida kvinnor under graviditetens andra och tredje trimester och postpartum, visade att exponeringen för totalt etravirin generellt var högre under graviditet jämfört med postpartum, och i mindre utsträckning för obundet etravirin (se avsnitt 5.2). Inga nya kliniskt relevanta säkerhetsresultat framkom hos mödrarna eller de nyfödda barnen i den här studien.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Tabell 7: Farmakokinetiska populationsestimat för etravirin 200 mg två gånger dagligen hos HIV-1 infekterade vuxna patienter (integrerade data från fas-III studier i vecka 48)*

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

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

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

Absorption
Det finns ingen intravenös formulering av etravirin, varför den absoluta biotillgängligheten för etravirin inte är känd. Efter oral administrering tillsammans med mat uppnås maximal plasmakoncentration för etravirin i allmänhet inom 4 timmar.
Hos friska försökspersoner påverkas inte absorptionen av etravirin av samtidig administrering av oralt ranitidin eller omeprazol, läkemedel som är kända för att höja pH-värdet i magsäcken.

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

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

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

Eliminering
Efter administrering av en radioaktivt märkt dos av ^{14}C-etravirin kunde 93,7 % av den tillförda dosen ^{14}C-etravirin återfinnas i feces och 1,2 % i urinen. Oförändrat etravirin stod för 81,2 % till 86,4 % av

den tillförda dosen i feces. Det är sannolikt att oförändrat etravirin i feces utgörs av icke-absorberat läkemedel. Något oförändrat etravirin kunde inte påvisas i urin. Den terminala eliminationshalveringstiden för etravirin var cirka 30–40 timmar.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population (6 år upp till och med 17 års ålder)

Farmakokinetiken hos etravirin i 101 behandlingserfarna HIV-1 infekterade pediatriska patienter 6 år upp till och med 17 års ålder som vägde minst 16 kg visade att de administrerade viktbaserade doserna resulterade i en etravirinexponering jämförbar med den hos vuxna som fick INTELENCE 200 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2 och 5.2) vid administrering av en dos motsvarande 5,2 mg/kg två gånger dagligen. De populationsfarmakokinetiska estimaten för etravirin AUC_{12h} och C_{0h} finns summerade i tabellen nedan.

Tabell 8: Farmakokinetiska populationsestimat för etravirin (alla doser kombinerade) hos behandlingserfarna HIV-1 infekterade pediatriska patienter 6 år upp till och med 17 års ålder (PIANO 48-veckors analys)	
Parameter	N = 101
AUC_{12h} (ng•h/ml)	
Geometriskt medelvärde ± standardavvikelse	3,729 ± 4,305
Median (intervall)	4,560 (62-28,865)
C_{0h} (ng/ml)	
Geometriskt medelvärde ± standardavvikelse	205 ± 342
Median (intervall)	287 (2 - 2,276)

Pediatrisk population (under 6 år)

Farmakokinetiken för etravirin hos barn under 6 år är under utredning. För närvarande finns inte tillräckligt med data för att en dosrekommendation skall kunna ges till barn yngre än 6 år eller som väger mindre än 16 kg (se avsnitt 4.2).

Äldre

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

Kön

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

Etnicitet

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Populationsfarmakokinetisk analys av DUET-1- och DUET-2-prövningarna visade minskad clearance (vilket potentiellt kan leda till ökad exponering och förändrad säkerhetsprofil) av INTELENCE hos HIV-1-infekterade patienter med co-infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus. Med hänsyn till

de begränsade data som finns att tillgå för patienter co-infekterade med hepatit B och/eller C, skall särskild försiktighet iakttas när INTELENCE används till dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiken för etravirin har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Resultaten från en massbalansstudie med radioaktivt märkt ^{14}C-etravirin visade att < 1,2 % av den administrerade dosen etravirin utsöndras i urinen. Inget läkemedel i oförändrad form kunde påvisas i urinen, varför påverkan av nedsatt njurfunktion på eliminationen av etravirin kan förväntas vara ytterst liten. Eftersom etravirin i hög grad är bundet till plasmaproteiner är det osannolikt att det kommer att elimineras nämnvärt via hemodialys eller peritonealdialys (se avsnitt 4.2).

Graviditet och postpartum
I studie TMC114HIV3015 utvärderades etravirin 200 mg 2 gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel hos 15 gravida kvinnor under graviditetens andra och tredje trimester och postpartum. Den totala etravirinexponeringen efter intag av etravirin 200 mg 2 gånger dagligen som en del av en antiretroviral regim var generellt högre under graviditet jämfört med postpartum (se tabell 9). Skillnaderna var mindre uttalade för exponering för obundet etravirin.
Hos kvinnor som fick etravirin 200 mg 2 gånger dagligen observerades högre medelvärden för C_{max}, AUC_{12h} och C_{min} under graviditet jämfört med postpartum. Under graviditetens andra och tredje trimester var medelvärden för dessa parametrar jämförbara.

Tabell 9: Farmakokinetiska resultat för totalt etravirin efter administrering av etravirin 200 mg 2 gånger dagligen som en del av en antiretroviral regim under graviditetens andra trimester, tredje trimester och postpartum.

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

[a] n = 9 för AUC_{12h}

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska djurstudier har utförts med etravirin på mus, råtta, kanin och hund. Hos mus identifierades de viktigaste målorganen vara levern och koagulationssystemet. Hemorragisk kardiomyopati observerades endast hos hanmöss och bedömdes som sekundär till svår koagulopati medierad via vitamin K-systemet. Hos råtta identifierades de viktigaste målorganen vara levern, tyreoidea och koagulationssystemet. Exponeringen hos mus var ekvivalent med den hos människa, medan den hos råtta låg under den kliniska exponeringen vid den rekommenderade dosen. Hos hund observerades förändringar i lever och gallblåsa vid exponeringar omkring 8 gånger högre än den exponering som observerats hos människa vid den rekommenderade dosen (200 mg 2 gånger dagligen).

I en studie utförd på råtta fann man inga effekter på parning eller fertilitet vid exponeringsnivåer motsvarande dem hos människa vid den kliniskt rekommenderade dosen. Det förekom ingen teratogenicitet för etravirin hos råtta och kanin vid exponeringar motsvarande dem som observerats

hos människa vid den kliniskt rekommenderade dosen. Etravirin hade ingen effekt på avkommans utveckling under laktation eller efter avvänjning vid maternella exponeringar motsvarande dem som observerats vid den kliniskt rekommenderade dosen.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos
Mikrokristallin cellulosa
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Laktosmonohydrat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Avlägsna inte torkmedlet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Patienter som inte kan svälja tabletten (tabletterna) hela, kan lösa upp tabletten (tabletterna) i ett glas vatten. Patienten ska instrueras att göra följande:
- placera tabletten (tabletterna) i 5 ml vätska (1 tesked), eller åtminstone tillräcklig mängd vätska för att täcka läkemedlet;
- rör om väl tills vattnet ser mjölkaktigt ut;
- om så önskas, tillsätt mer vatten eller alternativt apelsinjuice eller mjölk (patienten bör inte placera tabletterna i apelsinjuice eller mjölk utan att först tillsätta vatten);
- drick omedelbart;
- skölj glaset flera gånger med vatten, apelsinjuice eller mjölk och svälj all vätska efter varje sköljning för att säkerställa att patienten tar hela dosen.

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

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/468/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 28 augusti 2008
Datum för senaste förnyat godkännande: 28 augusti 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

INTELENCE 200 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 200 mg etravirin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett
Vit till benvit, bikonvex, avlång tablett med ”T200” präglat på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

INTELENCE, i kombination med en boostrad proteashämmare och andra antiretrovirala läkemedel, är indicerat för behandling av infektion med humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1) hos vuxna patienter med antiretroviral behandlingserfarenhet och hos pediatriska patienter från 6 års ålder med antiretroviral behandlingserfarenhet (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1).

Indikationen hos vuxna baseras på 48-veckorsanalys av två fas III-studier på höggradigt behandlingserfarna patienter där INTELENCE studerades i kombination med en optimerad bakgrundsregim (OBR), vari ingick darunavir/ritonavir. Indikationen hos pediatriska patienter baseras på en enarmad 48 veckors fas II-studie bestående av pediatriska patienter med tidigare erfarenhet av antiretroviral behandling (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

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

INTELENCE skall alltid ges i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Dosering
Vuxna
Den rekommenderade dosen INTELENCE för vuxna är 200 mg (en 200 mg-tablett) att intas oralt två gånger dagligen efter måltid (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population (6 år upp till och med 17 års ålder)
Den rekommenderade dosen av INTELENCE för pediatriska patienter (6 år upp till och med 17 års ålder och som väger minst 16 kg) baseras på kroppsvikt (se tabell nedan). INTELENCE tablett(er) ska intas oralt efter en måltid (se avsnitt 5.2).

Rekommenderad dos av INTELENCE för pediatriska patienter från 6 år upp till och med 17 års ålder		
Vikt	**Dos**	**Tabletter**
≥ 16 till < 20 kg	100 mg två gånger dagligen	4 x 25 mg tabletter två gånger dagligen eller en 100 mg tablett två gånger dagligen
≥ 20 till < 25 kg	125 mg två gånger dagligen	5 x 25 mg tabletter två gånger dagligen eller en 100 mg tablett och en 25 mg tablett två gånger dagligen

≥ 25 till < 30 kg	150 mg två gånger dagligen	6 x 25 mg tabletter två gånger dagligen eller en 100 mg tablett och 2 x 25 mg tabletter två gånger dagligen
≥ 30 kg	200 mg två gånger dagligen	8 x 25 mg tabletter två gånger dagligen eller 2 x 100 mg tabletter två gånger dagligen eller en 200 mg tablett två gånger dagligen

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

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

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

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

Pediatrisk population (under 6 års ålder)
Säkerhet och effekt för INTELENCE för barn i åldern < 6 år eller som väger mindre än 16 kg har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.2). Inga data finns tillgängliga.

Graviditet och postpartum
Baserat på begränsade tillgängliga data krävs ingen dosjustering under graviditet och postpartum (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt
Oral användning.
Patienter skall bli instruerade att svälja tabletten/tabletterna hela tillsammans med vätska såsom vatten. Patienter som inte kan svälja tabletten (tabletterna) hela kan lösa upp den (dem) i ett glas vatten. Anvisningar om upplösning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

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

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

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

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

Svåra hud- och överkänslighetsreaktioner
Svåra hudbiverkningar har rapporterats vid användning av INTELENCE; Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme har rapporterats i sällsynta fall (< 0,1 %). Behandlingen med INTELENCE skall avbrytas om en allvarlig hudreaktion utvecklas.

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

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

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

Fördröjning av avbrytande av behandling med INTELENCE efter debut av svåra hudutslag kan resultera i en livshotande reaktion.
Patienter som har avbrutit behandlingen på grund av överkänslighetsreaktioner får inte återuppta behandling med INTELENCE.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Läkemedelsinteraktioner
Kombination av etravirin och tipranavir/ritonavir rekommenderas inte, beroende på uttalad farmakokinetisk interaktion (76 % minskning av AUC för etravirin), vilket signifikant skulle kunna försämra det virologiska svaret på etravirin.
För ytterligare information om interaktioner med andra läkemedel, se avsnitt 4.5.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar exponeringen för etravirin
Etravirin metaboliseras via CYP3A4, CYP2C9 och CYP2C19, varefter följer glukuronidering av metaboliterna med uridindifosfatglukuronosyltransferas (UDPGT). Läkemedel som inducerar CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2C19 kan öka clearance av etravirin, vilket leder till sänkta plasmakoncentrationer av etravirin.
Samtidig administrering av INTELENCE och läkemedel som hämmar CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2C19 kan minska clearance av etravirin och kan leda till ökade plasmakoncentrationer av etravirin.

Läkemedel som påverkas av användning av etravirin
Etravirin är en svag inducerare av CYP3A4. Samtidig administrering av INTELENCE och läkemedel som primärt metaboliseras via CYP3A4 kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av sådana läkemedel, vilket skulle kunna minska eller förkorta deras terapeutiska effekter.
Etravirin är en svag hämmare av CYP2C9 och CYP2C19. Etravirin är också en svag hämmare av P-glykoprotein. Samtidig administrering av läkemedel som primärt metaboliseras via CYP2C9 eller CYP2C19 eller transporteras av P-glykoprotein kan leda till ökade plasmakoncentrationer av sådana läkemedel, vilket kan öka eller förlänga deras terapeutiska effekt eller förändra deras biverkningsprofil.

Kända och teoretiskt möjliga interaktioner med ett urval av antiretrovirala och icke-antiretrovirala läkemedel återfinns i tabell 1.

Interaktionstabell
Interaktioner mellan etravirin och andra samtidigt administrerade läkemedel återfinns i tabell 1 (ökning anges med ”↑”, minskning med ”↓”, ingen förändring med ”↔”, inte utförd med ”ND”, konfidensintervall med ”CI”).

Tabell 1: INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID KOMBINATION MED ANDRA LÄKEMEDEL		
Läkemedel indelade efter terapiområde	**Effekter på läkemedelsnivåer Minsta kvadrat medelvärde (90 % CI; 1,00 = ingen effekt)**	**Rekommendationer avseende samtidig administrering**
MEDEL MOT INFEKTIONSSJUKDOMAR		
Antiretrovirala medel		
NRTI		
Didanosin 400 mg en gång dagligen	didanosin AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C_{min} ND C_{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) etravirin AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C_{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) C_{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Ingen signifikant effekt på farmakokinetiska parametrar för didanosin och etravirin har observerats. INTELENCE och didanosin kan användas utan dosjusteringar.
Tenofovirdisoproxil-fumarat 300 mg en gång dagligen	tenofovir AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C_{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) C_{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) etravirin AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C_{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) C_{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Ingen signifikant effekt på farmakokinetiska parametrar för tenofovir och etravirin har observerats. INTELENCE och tenofovir kan användas utan dosjusteringar.
Andra NRTI	Ej undersökt, men baserat på den primärt renala eliminationsvägen för andra NRTI-preparat (t.ex. abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin och zidovudin) förväntas inga interaktioner.	Etravirin kan användas tillsammans med dessa NRTI utan dosjustering.

NNRTI		
Efavirenz Nevirapin Rilpivirin	Kombination av två NNRTI har inte visat sig ge några fördelar. Samtidig användning av INTELENCE och efavirenz eller nevirapin kan ge upphov till en signifikant minskning av plasmakoncentrationen av etravirin och en förlust av behandlingseffekt för INTELENCE. Samtidig användning av INTELENCE och rilpivirin kan ge upphov till en minskning av plasmakoncentrationen av rilpivirin och en förlust av behandlingseffekt för rilpivirin.	Samtidig administrering av INTELENCE och andra NNRTI rekommenderas inte.
HIV-proteashämmare – icke-boostrade (dvs. utan samadministrering med ritonavir i lågdos)		
Indinavir	Samtidig användning av INTELENCE och indinavir kan ge upphov till en signifikant minskning av plasmakoncentrationen av indinavir och en förlust av behandlingseffekt för indinavir.	Samtidig administrering av INTELENCE och indinavir rekommenderas inte.
Nelfinavir	Ej undersökt. INTELENCE förväntas öka plasmakoncentrationen av nelfinavir.	Samtidig administrering av INTELENCE och nelfinavir rekommenderas inte.
HIV-proteashämmare – boostrade (med ritonavir i lågdos)		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gång dagligen	<u>atazanavir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C_{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) C_{max} ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>etravirin</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C_{min} ↑ 1.26 (1,12-1,42) C_{max} ↑ 1.30 (1,17-1,44)	INTELENCE och atazanavir/ritonavir kan användas utan dosjustering.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen	<u>darunavir</u> AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C_{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) C_{max} ↔ 1,11 (1,01-1,22) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C_{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) C_{max} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE och darunavir/ritonavir kan användas utan dosjusteringar (se också avsnitt 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg två gånger dagligen	<u>amprenavir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C_{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) C_{max} ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>etravirin</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Amprenavir/ritonavir och fosamprenavir/ritonavir kan kräva dosminskning när de administreras samtidigt med INTELENCE. Användning av oral lösning kan övervägas för dosminskning.
Lopinavir/ritonavir (tablett) 400/100 mg två gånger dagligen	<u>lopinavir</u> AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C_{min} ↓ 0,80 (0,73-0,88) C_{max} ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C_{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) C_{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE och lopinavir/ritonavir kan användas utan dosjusteringar.
Saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg två gånger dagligen	<u>saquinavir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C_{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) C_{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C_{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) C_{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE och saquinavir/ritonavir kan användas utan dosjusteringar.

Tipranavir/ritonavir 500/200 mg två gånger dagligen	<u>tipranavir</u> AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C_{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) C_{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C_{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C_{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Samtidig administrering av tipranavir/ritonavir och INTELENCE rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
CCR5-antagonister		
Maravirok 300 mg två gånger dagligen Maravirok/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg två gånger dagligen	<u>maravirok</u> AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C_{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) C_{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) <u>etravirin</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C_{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) C_{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>maravirok*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57-3,74) C_{min} ↑ 5,27 (4,51-6,15) C_{max} ↑ 1,77 (1,20-2,60) * jämfört med maraviroc 150 mg två gånger dagligen	Den rekommenderade dosen för maravirok i kombination med INTELENCE i närvaro av potenta CYP3A-hämmare (t.ex. boostrade proteashämmare) är 150 mg två gånger dagligen, utom för fosamprenavir/ritonavir (maravirokdos 300 mg två gånger dagligen). Ingen dosjustering krävs för INTELENCE. Se också avsnitt 4.4.
Fusionshämmare		
Enfuvirtid 90 mg två gånger dagligen	<u>etravirin*</u> AUC ↔[a] C_{0h} ↔[a] Enfuvirtidkoncentrationerna har inte undersökts, och ingen effekt förväntas. * baserat på populationsfarmakokinetiska analyser	Ingen interaktion förväntas varken för INTELENCE eller enfuvirtid när medlen ges samtidigt.
Integrashämmare		
Dolutegravir 50 mg en gång dagligen Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg en gång dagligen + 600/100 mg två gånger dagligen Dolutegravir + lopinavir/ritonavir 50 mg en gång dagligen + 400/100 mg två gånger dagligen	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C_{min} ↓ 0,12 (0,09-0,16) C_{max} ↓ 0,48 (0,43-0,54) <u>etravirin</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a] <u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C_{min} ↓ 0,63 (0,52-0,77) C_{max} ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>etravirin</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a] <u>dolutegravir</u> AUC↔ 1,11(1,02-1,20) C_{min} ↑ 1,28 (1,13-1,45) C_{max} ↔ 1,07 (1,02-1,13) <u>etravirin</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Etravirin minskade signifikant dolutegravirs plasmakoncentration. Effekten av etravirin på dolutegravirs plasmakoncentration mildrades genom samtidig administrering av darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir och förväntas mildras med atazanavir/ritonavir. INTELENCE ska endast användas med dolutegravir vid samtidig administrering med atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir. Denna kombination kan användas utan dosjustering.

Raltegravir 400 mg två gånger dagligen	raltegravir AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C_{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) C_{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15) etravirin AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C_{min} ↔ 1,17 (1.10-1,26) C_{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE och raltegravir kan användas utan dosjusteringar.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin 0,5 mg enkeldos	digoxin AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C_{min} ND C_{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE och digoxin kan användas utan dosjusteringar. Det rekommenderas att man kontrollerar digoxinnivåerna när digoxin kombineras med INTELENCE.
Amiodaron Bepridil Disopyramid Flekainid Lidokain (systemiskt) Mexiletin Propafenon Kinidin	Ej undersökt. INTELENCE förväntas minska plasmakoncentrationerna av dessa antiarytmika.	Försiktighet är påkallad och uppföljning av terapeutiska koncentrationer, om sådan är möjlig, rekommenderas när antiarytmika ges samtidigt med INTELENCE.
ANTIBIOTIKA		
Azitromycin	Ej undersökt. Baserat på den biliära eliminationsvägen för azitromycin förväntas inga interaktioner mellan azitromycin och INTELENCE.	INTELENCE och azitromycin kan användas utan dosjusteringar.
Klaritromycin 500 mg två gånger dagligen	klaritromycin AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) C_{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) C_{max} ↓ 0,66 (0,57-0,77) 14-OH-klaritromycin AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C_{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) C_{max} ↑ 1,33 (1,13-1,56) etravirin AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C_{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C_{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Klaritromycinexponeringen minskade av etravirin; dock ökade koncentrationerna av den aktiva metaboliten, 14-OH-klaritromycin. Eftersom 14-OH-klaritromycin har minskad aktivitet mot *Mycobacterium avium*-komplexet (MAC) kan den sammantagna effekten mot denna patogen ändras. Alternativ till klaritromycin skall därför övervägas för behandling av MAC.
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	Ej undersökt. INTELENCE förväntas öka plasmakoncentrationerna av warfarin.	Det rekommenderas att INR (international normalised ratio) kontrolleras när warfarin kombineras med INTELENCE.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Ej undersökt. Karbamazepin, fenobarbital och fenytoin förväntas minska plasmakoncentrationerna av etravirin.	Kombination rekommenderas inte.

ANTIMYKOTIKA		
Flukonazol 200 mg en gång på morgonen	flukonazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C_{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) C_{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) etravirin AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C_{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) C_{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE och flukonazol kan användas utan dosjusteringar.
Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol	Ej undersökt. Posakonazol, en potent hämmare av CYP3A4, kan öka plasmakoncentrationerna av etravirin. Itrakonazol och ketokonazol är både potenta hämmare av och substrat för CYP3A4. Samtidig systemisk användning av itrakonazol eller ketokonazol och INTELENCE kan öka plasmakoncentrationerna av etravirin. Samtidigt kan plasmakoncentrationerna av itrakonazol eller ketokonazol minska på grund av INTELENCE.	INTELENCE och dessa antimykotika kan användas utan dosjusteringar.
Vorikonazol 200 mg två gånger dagligen	vorikonazol AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C_{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) C_{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) etravirin AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C_{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) C_{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)	INTELENCE och vorikonazol kan användas utan dosjusteringar.
ANTIMALARIAMEDEL		
Artemeter/lumefantrin 80/480 mg, 6 doser vid 0, 8, 24, 36, 48 och 60 timmar	artemeter AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C_{min} ↓ 0,82 (0,67-1,01) C_{max} ↓ 0,72 (0,55-0,94) dihydroartemisinin AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C_{min} ↓ 0,83 (0,71-0,97) C_{max} ↓ 0,84 (0,71-0,99) lumefantrin AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C_{min} ↔ 0,97 (0,83-1,15) C_{max} ↔ 1,07 (0,94-1,23) etravirin AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C_{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C_{max} ↔ 1,11 (1,06-1,17)	Noggrann övervakning av antimalariasvar är befogad vid samtidig administrering av INTELENCE och artemeter/lumefantrin, eftersom den observerade minskade exponeringen för artemeter och/eller dess aktiva metabolit, dihydroartemesinin, kan resultera i minskad antimalariaeffekt. Det behövs ingen dosjustering för INTELENCE.
MEDEL MOT MYKOBAKTERIER		
Rifampicin Rifapentin	Ej undersökt. Rifampicin och rifapentin förväntas minska plasmakoncentrationerna av etravirin. INTELENCE skall användas i kombination med en boostrad proteashämmare. Rifampicin är kontraindicerat i kombination med boostrade proteashämmare.	Kombination rekommenderas inte.

Rifabutin 300 mg en gång dagligen	Med samtidig användning av en boostrad proteashämmare: Ingen interaktionsstudie har utförts. Baserat på historiska data kan en minskning av exponeringen för etravirin förväntas. Exponeringen för rifabutin, och särskilt för 25-O-desacetylrifabutin, kan däremot förväntas öka. Utan samtidig användning av en boostrad proteashämmare (utanför rekommenderad indikation för etravirin): <u>rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C_{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) C_{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03) <u>25-O-desacetyl-rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C_{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) C_{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00) <u>etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C_{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) C_{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)	Kombinationen av INTELENCE och en boostrad proteashämmare och rifabutin skall användas med försiktighet på grund av risken för minskning av exponeringen för etravirin och risken för ökning av exponeringen för rifabutin och 25-O-desacetylrifabutin. Noggrann övervakning av virologiskt svar och rifabutin-relaterade biverkningar rekommenderas. Se produktinfomationen för den samtidigt använda boostrade proteashämmaren (PI) för vilken dosjustering som skall göras för rifabutin.
BENSODIAZEPINER		
Diazepam	Ej undersökt. Etravirin förväntas öka plasmakoncentrationerna av diazepam.	Alternativ till diazepam skall övervägas.
KORTIKOSTEROIDER		
Dexametason (systemiskt)	Ej undersökt. Dexametason förväntas minska plasmakoncentrationerna av etravirin.	Systemiskt dexametason skall användas med försiktighet, eller så skall alternativ övervägas, i synnerhet för kronisk användning.
ÖSTROGENBASERADE ANTIKONCEPTIONELLA MEDEL		
Etinylestradiol 0,035 mg en gång dagligen Noretindron 1 mg en gång dagligen	<u>etinylestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C_{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) C_{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) <u>noretindron</u> AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C_{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) C_{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) <u>etravirin</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Kombinationen av östrogen- och/eller progesteronbaserade preventivmedel och INTELENCE kan användas utan dosjustering.
DIREKTVERKANDE VIRUSHÄMMANDE MEDEL MOT HEPATIT C-VIRUS (HCV)		
Ribavirin	Ej undersökt, men baserat på den renala elimationsvägen för ribavirin förväntas inga interaktioner.	Kombinationen INTELENCE och ribavirin kan användas utan dosjusteringar.

Boceprevir Boceprevir 800 mg 3 gånger dagligen + etravirin 200 mg var 12:e timme	boceprevir AUC ↑ 1,10 (0,94-1,28) C_{max} ↑ 1,10 (0,94-1,29) C_{min} ↓ 0,88 (0,66-1,17) etravirin AUC ↓ 0,77 (0,66-0,91) C_{max} ↓ 0,76 (0,68-0,85) C_{min} ↓ 0,71 (0,54-0,95)	Den kliniska betydelsen av minskningar hos etravirins farmakokinetiska parametrar och C_{min} hos boceprevir i samband medkombinationsbehandling med HIV-antiretrovirala läkemedel som också påverkar farmakokinetiken hos etravirin och/eller boceprevir har inte specifikt utvärderats. Ökad klinisk och laborativ övervakning av HIV- och HCV-suppression rekommenderas.
Telaprevir 750 mg var 8:e timme	telaprevir AUC ↓ 0,84 (0,71-0,98) C_{max} ↓ 0,90 (0,79-1,02) C_{min} ↓ 0,75 (0,61-0,92) etravirine AUC ↔ 0,94 (0,85-1,04) C_{max} ↔ 0,93 (0,84-1,03) C_{min} ↔ 0,97 (0,86-1,10)	Kombinationen INTELENCE och telaprevir kan användas utan dosjusteringar.
VÄXTBASERADE MEDEL		
Johannesört (*Hypericum perforatum*)	Ej undersökt. Johannesört förväntas minska plasmakoncentrationerna av etravirin.	Kombination rekommenderas inte.
HMG CO-A-REDUKTASHÄMMARE		
Atorvastatin 40 mg en gång dagligen	atorvastatin AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C_{min} ND C_{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) 2-OH-atorvastatin AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C_{min} ND C_{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) etravirin AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C_{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C_{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	Kombinationen av INTELENCE och atorvastatin kan ges utan några dosjusteringar; dock kan dosen av atorvastatin behöva ändras mot bakgrund av det kliniska svaret.
Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Ej undersökt. Ingen interaktion förväntas mellan pravastatin och INTELENCE. Lovastatin, rosuvastatin och simvastatin är CYP3A4-substrat, och samtidig administrering med INTELENCE kan medföra lägre plasmakoncentrationer av HMG Co-A-reduktashämmaren. Fluvastatin och rosuvastatin metaboliseras via CYP2C9, och samtidig administrering med INTELENCE kan medföra högre plasmakoncentrationer av HMG Co-A-reduktashämmaren.	Dosjustering kan krävas för dessa HMG Co-A-reduktashämmare.
H_2-RECEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg två gånger dagligen	etravirin AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C_{min} ND C_{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE kan administreras samtidigt med H_2-receptorantagonister utan dosjusteringar.

IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus	Ej undersökt. Etravirin förväntas minska plasmakoncentrationerna av ciklosporin, sirolimus och takrolimus.	Samtidig administrering med systemiska immunsuppressiva medel måste ske med försiktighet, eftersom plasmakoncentrationerna av ciklosporin, sirolimus och takrolimus kan påverkas när de administreras samtidigt med INTELENCE.
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon individuell dosering på mellan 60 mg och 130 mg en gång dagligen	R(-) metadon AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C_{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C_{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) S(+) metadon AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C_{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) C_{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) etravirin AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Inga ändringar av metadondoseringen krävdes med utgångspunkt från kliniskt status under eller efter perioden med samtidig administrering av INTELENCE.
PDE5-HÄMMARE		
Sildenafil 50 mg enkeldos Tadalafil Vardenafil	sildenafil AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C_{min} ND C_{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) N-desmetyl-sildenafil AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C_{min} ND C_{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Vid samtidig användning av PDE5-hämmare och INTELENCE kan krävas dosjustering av PDE5-hämmaren för att önskad klinisk effekt skall uppnås.
TROMBOCYTAGGREGATIONSHÄMMANDE MEDEL		
Klopidogrel	*In vitro*-data visar att etravirin har en hämmande verkan på CYP2C19. Det är därför möjligt att etravirin kan hämma metabolismen av klopidogrel till dess aktiva metabolit genom sådan hämning via CYP2C19 *in vivo*. Den kliniska relevansen av denna interaktion har inte visats.	Som en försiktighetsåtgärd är det rekommenderat att samtidig användning av etravirin och klopidogrel ska undvikas.
PROTONPUMPSHÄMMARE		
Omeprazol 40 mg en gång dagligen	etravirin AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C_{min} ND C_{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE kan administreras samtidigt med protonpumpshämmare utan dosjusteringar.
SELEKTIVA SEROTONINÅTERUPPTAGSHÄMMARE (SSRI)		
Paroxetin 20 mg en gång dagligen	paroxetin AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C_{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) C_{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) etravirin AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C_{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) C_{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE kan administreras samtidigt med paroxetin utan dosjusteringar.

[a] Jämförelse baserad på historiska kontroller.

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

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

Amning
Det är okänt om etravirin utsöndras i bröstmjölk. Som en generell regel för att undvika överföring av hiv-smitta rekommenderas hivinfekterade mödrar att, inte under några omständigheter, amma sina barn.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

INTELENCE har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar i form av sömnighet och yrsel har rapporterats för patienter behandlade med INTELENCE, med i stort sett samma förekomst som vid behandling med placebo (se avsnitt 4.8). Det finns ingen evidens för att INTELENCE kan påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner, men hänsyn skall ändå tas till biverkningsprofilen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Säkerhetsvärderingen baseras på samtliga data från 1 203 patienter i de placebokontrollerade fas III-studierna DUET-1 och DUET-2 av HIV-1-infekterade vuxna patienter med tidigare erfarenhet av antiretroviral behandling, av vilka 599 behandlades med INTELENCE (200 mg två gånger dagligen) (se avsnitt 5.1). I dessa sammanslagna studier var medianexponeringen för patienterna i INTELENCE-armen 52,3 veckor.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna (incidens ≥ 10 % i INTELENCE-armen), oavsett intensitet, som förekom i fas III-studierna var hudutslag (19,2 % i INTELENCE-armen mot 10,9 % i placeboarmen), diarré (18,0 % i INTELENCE-armen mot 23,5 % i placeboarmen), illamående (14,9 % i INTELENCE-armen mot 12,7 % i placeboarmen) och huvudvärk (10,9 % i INTELENCE-armen mot 12,7 % i placeboarmen). Frekvensen behandlingsavbrott beroende på någon biverkning var 7,2 % hos patienter som fick INTELENCE och 5,6 % hos patienter som fick placebo. Den biverkning som oftast ledde till behandlingsavbrott var hudutslag (2,2 % i INTELENCE-armen mot 0 % i placeboarmen).

Utslagen var oftast lindriga till måttliga, i allmänhet makulösa till makulopapulösa eller erytematösa, uppträdde mestadels under andra behandlingsveckan och förekom sällan efter vecka 4. Utslagen var mestadels självbegränsande och försvann i allmänhet efter 1–2 veckor vid fortsatt behandling (se avsnitt 4.4). Förekomsten av hudutslag var högre hos kvinnor än hos män i INTELENCE-armen i DUET-studierna (hudutslag ≥ grad 2) rapporterades hos 9/60 [15,0 %] kvinnor jämfört med 51/539 [9,5 %] män; avbrytande av behandling på grund av hudutslag rapporterades hos 3/60 [5,0 %] kvinnor jämfört med 10/539 [1,9 %] män (se avsnitt 4.4). Det förelåg ingen könsskillnad vad gäller svårighetsgrad eller behandlingsavbrott på grund av hudutslag. Kliniska data är begränsade och en

ökad risk för hudreaktioner kan inte uteslutas hos patienter som tidigare haft NNRTI-associerade hudreaktioner (se avsnitt 4.4).

Biverkningstabell

Biverkningar av måttlig intensitet eller mer (≥ grad 2) som rapporterats för INTELENCE-behandlade patienter sammanfattas i tabell 2 (bakgrundsregim anges med ”BR”). Laboratorieavvikelser som betraktas som biverkningar finns upptagna i ett textavsnitt nedanför tabell 2. Biverkningarna listas enligt organsystem och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10) och mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100). Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar kan inte påvisas baserat på det antal patienter som ingick i DUET-studierna.

Tabell 2: Studierna DUET-1 och DUET-2		
Klassificering av organsystem	**Frekvens-kategori**	**Biverkningar (INTELENCE + BR mot placebo + BR)**
Blodet och lymfsystemet	vanliga	trombocytopeni (1,3 % mot 1,5 %), anemi (4,0 % mot 3,8 %)
Immunsystemet	mindre vanliga	immunrekonstitutionssyndrom (0,2 % mot 0,3 %), läkemedelsöverkänslighet (0,8 % mot 1,2 %)
Metabolism och nutrition	vanliga	diabetes mellitus (1,3 % mot 0,2 %), hyperglykemi (1,5 % mot 0,7 %), hyperkolesterolemi (4,3 % mot 3,6 %), hypertriglyceridemi (6,3 % mot 4,3 %), hyperlipidemi (2,5 % mot 1,3 %)
	mindre vanliga	anorexi (0,8 % mot 1,5 %), dyslipidemi (0,8 % mot 0,3 %)
Psykiska störningar	vanliga	ångest (1,7 % mot 2,6 %), sömnlöshet (2,7 % mot 2,8 %)
	mindre vanliga	förvirringstillstånd (0,2 % mot 0,2 %), desorientering (0,2 % mot 0,3 %), mardrömmar (0,2 % mot 0,2 %), sömnstörningar (0,5 % mot 0,5 %), nervositet (0,2 % mot 0,3 %), onormala drömmar (0,2 % mot 0,2 %)
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga	perifer neuropati (3,8 % mot 2,0 %), huvudvärk (3,0 % mot 4,5 %)
	mindre vanliga	kramper (0,5 % mot 0,7 %), synkope (0,3 % mot 0,3 %), amnesi (0,3 % mot 0,5 %), tremor (0,2 % mot 0,3 %), somnolens (0,7 % mot 0,5 %), parestesier (0,7 % mot 0,7 %), hypestesi (0,5 % mot 0,2 %), hypersomni (0,2 % mot 0 %), uppmärksamhetsstörning (0,2 % mot 0,2 %)
Ögon	mindre vanliga	dimsyn (0,7 % mot 0 %)
Öron och balansorgan	mindre vanliga	yrsel (0,2 % mot 0,5 %)
Hjärtat	vanliga	hjärtinfarkt (1,3 % mot 0,3 %)
	mindre vanliga	förmaksflimmer (0,2 % mot 0,2 %), angina pectoris (0,5 % mot 0,3 %)
Blodkärl	vanliga	hypertoni (3,2 % mot 2,5 %)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	mindre vanliga	bronkospasm (0,2 % mot 0 %), ansträngningdyspné (0,5 % mot 0,5 %)
Magtarmkanalen	vanliga	gastroesofageal refluxsjukdom (1,8 % mot 1,0 %), diarré (7,0 % mot 11,3 %), kräkningar (2,8 % mot 2,8 %), illamående (5,2 % mot 4,8 %), buksmärta (3,5 % mot 3,1 %), gasbildning (1,5 % mot 1,0 %), gastrit (1,5 % mot 1,0 %)

	mindre vanliga	pankreatit (0,7 % mot 0,3 %), hematemes (0,2 % mot 0 %), stomatit (0,2 % mot 0,2 %), förstoppning (0,3 % mot 0,5 %), utspänd buk (0,7 % mot 1,0 %), muntorrhet (0,3 % mot 0 %), kväljning (0,2 % mot 0 %)
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	hepatit (0,2 % mot 0,3 %), leversteatos (0,3 % mot 0 %), cytolytisk hepatit (0,3 % mot 0 %), leverförstoring (0,5 % mot 0,2 %)
Hud och subkutan vävnad	mycket vanliga	hudutslag (10,0 % mot 3,5 %)
	vanliga	nattliga svettningar (1,0 % mot 1,0 %)
	mindre vanliga	ansiktssvullnad (0,3 % mot 0 %), hyperhidros (0,5 % mot 0,2 %), prurigo (0,7 % mot 0,5 %), torr hud (0,3 % mot 0,2 %)
Njurar och urinvägar	vanliga	njursvikt (2,7 % mot 2,0 %)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	mindre vanliga	gynekomasti (0,2 % mot 0 %)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanliga	trötthet (3,5 % mot 4,6 %)
	mindre vanliga	tröghet (0,2 % mot 0 %)

Ytterligare biverkningar av minst måttlig intensitet, som observerats i andra studier, var angioödem, erythema multiforme och hjärnblödning. Inget av dessa tillstånd rapporterades hos mer än 0,5 % av patienterna. Stevens-Johnsons syndrom (sällsynt; < 0,1 %) och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynt; < 0,01 %) har rapporterats under den kliniska utvecklingen av INTELENCE.

Avvikande laboratorievärden
Kliniska avvikelser i laboratorievärden till följd av behandlingen (grad 3 eller 4) och bedömda som läkemedelsbiverkningar, som rapporterades hos ≥ 2 % av patienterna i INTELENCE-armen, jämfört med placeboarmen, var följande: ökning av amylas (8,9 % mot 9,4 %), kreatinin (2,0 % mot 1,7 %), lipas (3,4 % mot 2,6 %), totalkolesterol (8,1 % mot 5,3 %), LDL (low density lipoprotein) (7,2 % mot 6,6 %), triglycerider (9,2 % mot 5,8 %), glukos (3,5 % mot 2,4 %), ALAT (alaninaminotransferas) (3,7 % mot 2,0 %), ASAT (aspartataminotransferas) (3,2 % mot 2,0 %) samt minskning av neutrofiler (5,0 % mot 7,4 %) och vita blodkroppar (2,0 % mot 4,3 %).

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

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

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

Pediatrisk population (6 år upp till och med 17 års ålder)
Säkerhetsbedömningen hos barn och ungdomar baseras på 48 veckors analysen av den enarmade fas II PIANO-studien där 101 HIV 1-infekterade antiretroviralt behandlingserfarna pediatriska patienter från 6 år upp till och med 17 års ålder som vägde minst 16 kg fick INTELENCE i kombination med andra antiretrovirala medel (se avsnitt 5.1). Frekvensen, typen och allvarlighetsgraden av biverkningar i pediatriska patienter var jämförbara med dem som observerats hos vuxna. Hudreaktioner

rapporterades oftare hos kvinnliga patienter än hos manliga patienter (hudreaktion ≥ grad 2 rapporterades hos 13/64 [20,3 %] kvinnor jämfört med 2/37 [5,4 %] män; utsättande p.g.a hudutslag rapporterades hos 4/64 [6,3 %] kvinnor jämfört med 0/37 [0 %] män) (se avsnitt 4.4). Oftast var hudutslagen milda till måttliga, av makulär/papulös typ, och inträffade under den andra veckan av behandlingen. Hudutslagen var mestadels självbegränsande och försvann i allmänhet inom en vecka vid fortsatt behandling.

Särskilda patientgrupper
Patienter som är co-infekterade med hepatit B- och/eller hepatit C-virus
I den sammanslagna analysen för DUET-1 och DUET-2 tenderade förekomsten av hepatiska händelser att vara högre hos co-infekterade patienter som behandlats med INTELENCE jämfört med co-infekterade patienter i placebogruppen. INTELENCE skall användas med försiktighet till dessa patienter (se också avsnitt 4.4 och 5.2).

Biverkningar identifierade efter att INTELENCE godkänts för försäljning
Överkänslighetsreaktioner inklusive DRESS har rapporterats för INTELENCE. Dessa överkänslighetsreaktioner kännetecknades av utslag, feber och ibland organengagemang (inklusive, men inte begränsat till, svåra utslag eller utslag förenat med feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, orala lesioner, konjunktivit, hepatit och eosinofili) (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns inga data avseende symtom vid överdosering med INTELENCE, men det är möjligt att de vanligaste biverkningarna av INTELENCE, dvs. hudutslag, diarré, illamående och huvudvärk skulle vara de vanligaste observerade symtomen. Det finns ingen specifik antidot vid överdosering med INTELENCE. Behandling av överdosering med INTELENCE utgörs av allmänna stödjande åtgärder inklusive kontroll av vitaltecken och observation av patientens kliniska status. Om så är indicerat kan oabsorberad aktiv substans elimineras genom kräkning. Administrering av aktivt kol kan också användas för att bidra till att avlägsna aktiv substans som inte absorberats. Eftersom etravirin i hög grad är proteinbundet är det mindre sannolikt att dialys är av värde för avlägsnande av den aktiva substansen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Antiviral aktivitet *in vitro*
Etravirin uppvisar aktivitet mot HIV-1 av vildtyp i T-cellslinjer och primärceller med medianvärden för EC_{50} på mellan 0,9 och 5,5 nM. Etravirin uppvisar aktivitet mot primära isolat av HIV-1 grupp M (subtyper A, B, C, D, E, F och G) och HIV-1 grupp O med EC_{50}-värden mellan 0,3 och 1,7 nM respektive 11,5 och 21,7 nM. Även om etravirin uppvisar *in vitro*-aktivitet mot HIV-2 av vildtyp, med medianvärden för EC_{50} på mellan 5,7 och 7,2 µM, rekommenderas inte behandling av HIV-2-infektion med etravirin, då kliniska data saknas. Etravirin har bibehållen aktivitet mot HIV-1-virusstammar som

är resistenta mot nukleosidanaloga omvända transkriptashämmare och/eller proteashämmare. Dessutom uppvisar etravirin fold change (FC) $EC_{50} \leq 3$ mot 60 % av 6 171 NNRTI-resistenta kliniska isolat.

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

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

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

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

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

Sammanfattning av effektresultat

Tabell 3: Sammanslagna 48-veckorsdata från studierna DUET-1 och DUET-2			
	INTELENCE + BR N=599	Placebo + BR N=604	Behandlingsskillnad (95 % CI)
Baslinjekarakteristika			
Medianvärde HIV-1 RNA i plasma	4,8 $\log_{10}$ kopior/ml	4,8 $\log_{10}$ kopior/ml	
CD4-cellantal (median)	99 x 10^6 celler/l	109 x 10^6 celler/l	

Resultat			
Bekräftad odetekterbar virusmängd (HIV-1 RNA < 50 kopior/ml)[a] n (%)			
Totalt	363 (60,6 %)	240 (39,7 %)	20,9 % (15,3 %; 26,4 %)[d]
De novo ENF	109 (71,2 %)	93 (58,5 %)	12,8 % (2,3 %; 23,2 %)[f]
Ej *de novo* ENF	254 (57,0 %)	147 (33,0 %)	23,9 % (17,6 %; 30,3 %)[f]
HIV-1 RNA < 400 kopior/ml[a] n (%)	428 (71,5 %)	286 (47,4 %)	24,1 % (18,7 %; 29,5 %)[d]
HIV-1 RNA $\log_{10}$ medelförändring från baslinjen ($\log_{10}$ kopior/ml)[b]	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5)[c]
CD4-cellantal medelförändring från baslinjen (x 10^6/l)[b]	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5)[c]
Någon AIDS-definierande sjukdom och/eller död n (%)	35 (5,8 %)	59 (9,8 %)	-3,9 % (-6,9 %; -0,9 %)[e]

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

[b] ”Non-completer” räknas som svikt (NC = F).

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

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

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

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

Eftersom det förelåg en signifikant interaktionseffekt mellan behandling och ENF, gjordes primäranalysen för 2 ENF-strata (patienter som återanvände eller inte använde ENF, mot patienter som använde ENF *de novo*). Sammanslagna 48-veckorsdata från studierna DUET-1 och DUET-2 visade att INTELENCE-armen var överlägsen placeboarmen oavsett om ENF användes *de novo* (p = 0,0199) eller inte (p < 0,0001). Resultaten av denna analys (48-veckorsdata) uppdelat per ENF-stratum framgår av tabell 3.

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

En subgruppsanalys av det virologiska svaret (definierat som virusmängd < 50 HIV-1 RNA kopior/ml) vecka 48 i förhållande till baslinjevärden för virusmängd och CD4-antal (sammanslagna DUET-data) presenteras i tabell 4.

Tabell 4: Sammanslagna data från studierna DUET-1 och DUET-2		
Subgrupper	Andel patienter med < 50 HIV-1 RNA kopior/ml vecka 48	
	INTELENCE + BR N = 599	Placebo + BR N = 604
Baslinjevärde HIV-1 RNA		
< 30 000 kopior/ml	75,8 %	55,7 %
≥ 30 000 och < 100 000 kopior/ml	61,2 %	38,5 %
≥ 100 000 kopior/ml	49,1 %	28,1 %

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

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

Analyser av baslinjegenotyp eller -fenotyp och virologiskt behandlingssvar
I DUET-1 och DUET-2 var förekomsten vid baslinjen av 3 eller fler av följande mutationer: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A samt G190S, (INTELENCE-RAM) associerade med ett minskat virologiskt svar på INTELENCE (se tabell 5). Dessa enskilda mutationer uppträdde i närvaro av andra NNRTI-RAM. V179F förekom aldrig utan Y181C.

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

Tabell 5: Andel patienter med < 50 HIV-1 RNA kopior/ml vecka 48, i förhållande till antal INTELENCE-RAM vid baslinjen, DUET- 1+2 sammanslagna. Patienter med behandlingsavbrott av andra orsaker än virologisk svikt är exkluderade.

Antal INTELENCE-RAM* vid baslinjen	Etravirinarmarna N = 549	
	Återanvändning/ingen användning av ENF	*De novo* ENF
Totalt	63,3 % (254/401)	78,4 % (109/139)
0	74,1 % (117/158)	91,3 % (42/46)
1	61,3 % (73/119)	80,4 % (41/51)
2	64,1 % (41/64)	66,7 % (18/27)
≥ 3	38,3 % (23/60)	53,3 % (8/15)
	Placeboarmarna N = 569	
Totalt	37,1 % (147/396)	64,1 % (93/145)

* INTELENCE-RAM = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S
Observera: samtliga patienter i DUET-studierna fick en bakgrundsdregim bestående av darunavir/rtv, av prövaren valda NRTI och enfuvirtid som möjligt tillägg.

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

Data från DUET-studierna tyder på att baslinjevärdet för fold change (FC) vid EC_{50} för etravirin var en prediktiv faktor för virologiskt utfall, där gradvis minskande behandlingssvar observerades över FC 3 och FC 13.
FC-subgrupperna baseras på de utvalda patientpopulationerna i DUET-1 och DUET-2 och är inte avsedda att representera de definitiva brytpunkterna för klinisk känslighet för INTELENCE.

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

Vecka 12 var det virologiska svaret större i proteashämmarkontrollarmen (-2,2 log_{10} kopior/ml från baslinjen; n = 53) jämfört med INTELENCE-armen (-1,4 log_{10} kopior/ml från baslinjen; n = 40). Denna skillnad mellan behandlingsarmarna var statistiskt signifikant.

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

Pediatrisk population

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

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

Medianvärdet för plasma HIV-1 RNA vid baslinjen var 3,9 log_{10} kopior/ml, och medianantalet CD4-celler vid baselinjen var 385 x 10^6 celler/l.

Tabell 6: Virologiskt svar (ITT - TLOVR), ändring från baslinjen i log_{10} virusmängd (NC = F), och ändring från baslinjen i CD4-procent och cellantal (NC = F) vid vecka 24 i de sammanslagna studierna TMC125-C213 och DUET

Studie **Ålder vid screening** **Behandlingsgrupp**	**TMC125-C213** **6 till < 12 år** **ETR** **N=41**	**TMC125-C213** **12 till < 18 år** **ETR** **N=60**	**TMC125-C213** **6 till < 18 år** **ETR** **N=101**	**Sammanslagna DUET studier** **≥ 18 år** **ETR** **N=599**
Virologiska parametrar				
Virusmängd < 50 kopior/ml vid vecka 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Virusmängd < 400 kopior/ml vid vecka 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
≥ 1 log_{10} minskning från baslinjen vid vecka 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Ändring från baslinjen i log_{10} virusmängd (kopior/ml) vid vecka 24, medelvärde (standardfel) och median (intervall)	-1,62 (0,21) -1,68 (-4,3; 0,9)	-1,44 (0,17) -1,68 (-4,0; 0,7)	-1,51 (0,13) -1,68 (-4,3; 0,9)	-2,37 (0,05) -2,78 (-4,6; 1,4)
Immunologiska parametrar				
Ändring från baslinjen CD4 cellantal (x 10^6 celler/l), medelvärde (standardfel) och median (intervall)	125 (33,0) 124 (-410; 718)	104 (17,5) 81 (-243; 472)	112 (16,9) 108 (-410; 718)	83,5 (3,64) 77,5 (-331; 517)
Ändring från baslinjen CD4-procent, median (intervall)	4 % (-9; 20)	3 % (-4; 14)	4 % (-9; 20)	3 % (-7; 23)

N = antal patienter med data; n = antal observationer

Vid vecka 48 hade 53,5 % av alla pediatriska patienter en konfirmerad odetekterbar virusmängd < 50 HIV-1 RNA kopior/ml enligt TLOVR-alogritmen. Andelen barn med < 400 HIV-1 RNA kopior/ml var 63,4 %. Den genomsnittliga förändringen i HIV-1 RNA från baslinjen till vecka 48 var -1,53 log_{10} kopior/ml och medelvärdet för ökningen av CD4-cellstalen från baslinjen var 156 x 10^6 celler/l.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för INTELENCE som definieras i gällande Paediatric Investigation Plan (PIP) för godkänd indikation, för en eller flera

undergrupper av den pediatriska populationen för human immunbristvirusinfektion (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

Graviditet och postpartum
INTELENCE (200 mg 2 gånger dagligen) utvärderat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel i en studie med 15 gravida kvinnor under graviditetens andra och tredje trimester och postpartum, visade att exponeringen för totalt etravirin generellt var högre under graviditet jämfört med postpartum, och i mindre utsträckning för obundet etravirin (se avsnitt 5.2). Inga nya kliniskt relevanta säkerhetsresultat framkom hos mödrarna eller de nyfödda barnen i den här studien.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Tabell 7: Farmakokinetiska populationsestimat för etravirin 200 mg två gånger dagligen hos HIV-1 infekterade vuxna patienter (integrerade data från fas-III studier i vecka 48)*

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

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

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

Absorption
Det finns ingen intravenös formulering av etravirin, varför den absoluta biotillgängligheten för etravirin inte är känd. Efter oral administrering tillsammans med mat uppnås maximal plasmakoncentration för etravirin i allmänhet inom 4 timmar.
Hos friska försökspersoner påverkas inte absorptionen av etravirin av samtidig administrering av oralt ranitidin eller omeprazol, läkemedel som är kända för att höja pH-värdet i magsäcken.

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

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

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

Eliminering
Efter administrering av en radioaktivt märkt dos av ^{14}C-etravirin kunde 93,7 % av den tillförda dosen ^{14}C-etravirin återfinnas i feces och 1,2 % i urinen. Oförändrat etravirin stod för 81,2 % till 86,4 % av

den tillförda dosen i feces. Det är sannolikt att oförändrat etravirin i feces utgörs av icke-absorberat läkemedel. Något oförändrat etravirin kunde inte påvisas i urin. Den terminala eliminationshalveringstiden för etravirin var cirka 30–40 timmar.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population (6 år upp till och med 17 års ålder)

Farmakokinetiken hos etravirin i 101 behandlingserfarna HIV-1 infekterade pediatriska patienter 6 år upp till och med 17 års ålder som vägde minst 16 kg visade att de administrerade viktbaserade doserna resulterade i en etravirinexponering jämförbar med den hos vuxna som fick INTELENCE 200 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2 och 5.2) vid administrering av en dos motsvarande 5,2 mg/kg två gånger dagligen. De populationsfarmakokinetiska estimaten för etravirin AUC_{12h} och C_{0h} finns summerade i tabellen nedan.

Tabell 8: Farmakokinetiska populationsestimat för etravirin (alla doser kombinerade) hos behandlingserfarna HIV-1 infekterade pediatriska patienter 6 år upp till och med 17 års ålder (PIANO 48-veckors analys)	
Parameter	N = 101
AUC_{12h} (ng•h/ml)	
Geometriskt medelvärde ± standardavvikelse	3,729 ± 4,305
Median (intervall)	4,560 (62-28,865)
C_{0h} (ng/ml)	
Geometriskt medelvärde ± standardavvikelse	205 ± 342
Median (intervall)	287 (2 - 2,276)

Pediatrisk population (under 6 år)

Farmakokinetiken för etravirin hos barn under 6 år är under utredning. För närvarande finns inte tillräckligt med data för att en dosrekommendation skall kunna ges till barn yngre än 6 år eller som väger mindre än 16 kg (se avsnitt 4.2).

Äldre

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

Kön

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

Etnicitet

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Populationsfarmakokinetisk analys av DUET-1- och DUET-2-prövningarna visade minskad clearance (vilket potentiellt kan leda till ökad exponering och förändrad säkerhetsprofil) av INTELENCE hos HIV-1-infekterade patienter med co-infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus. Med hänsyn till

de begränsade data som finns att tillgå för patienter co-infekterade med hepatit B och/eller C, skall särskild försiktighet iakttas när INTELENCE används till dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiken för etravirin har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Resultaten från en massbalansstudie med radioaktivt märkt ^{14}C-etravirin visade att < 1,2 % av den administrerade dosen etravirin utsöndras i urinen. Inget läkemedel i oförändrad form kunde påvisas i urinen, varför påverkan av nedsatt njurfunktion på eliminationen av etravirin kan förväntas vara ytterst liten. Eftersom etravirin i hög grad är bundet till plasmaproteiner är det osannolikt att det kommer att elimineras nämnvärt via hemodialys eller peritonealdialys (se avsnitt 4.2).

Graviditet och postpartum
I studie TMC114HIV3015 utvärderades etravirin 200 mg 2 gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel hos 15 gravida kvinnor under graviditetens andra och tredje trimester och postpartum. Den totala etravirinexponeringen efter intag av etravirin 200 mg 2 gånger dagligen som en del av en antiretroviral regim var generellt högre under graviditet jämfört med postpartum (se tabell 9). Skillnaderna var mindre uttalade för exponering för obundet etravirin.
Hos kvinnor som fick etravirin 200 mg 2 gånger dagligen observerades högre medelvärden för C_{max}, AUC_{12h} och C_{min} under graviditet jämfört med postpartum. Under graviditetens andra och tredje trimester var medelvärden för dessa parametrar jämförbara.

Tabell 9: Farmakokinetiska resultat för totalt etravirin efter administrering av etravirin 200 mg 2 gånger dagligen som en del av en antiretroviral regim under graviditetens andra trimester, tredje trimester och postpartum.

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

[a] n = 9 för AUC_{12h}

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska djurstudier har utförts med etravirin på mus, råtta, kanin och hund. Hos mus identifierades de viktigaste målorganen vara levern och koagulationssystemet. Hemorragisk kardiomyopati observerades endast hos hanmöss och bedömdes som sekundär till svår koagulopati medierad via vitamin K-systemet. Hos råtta identifierades de viktigaste målorganen vara levern, tyreoidea och koagulationssystemet. Exponeringen hos mus var ekvivalent med den hos människa, medan den hos råtta låg under den kliniska exponeringen vid den rekommenderade dosen. Hos hund observerades förändringar i lever och gallblåsa vid exponeringar omkring 8 gånger högre än den exponering som observerats hos människa vid den rekommenderade dosen (200 mg 2 gånger dagligen).

I en studie utförd på råtta fann man inga effekter på parning eller fertilitet vid exponeringsnivåer motsvarande dem hos människa vid den kliniskt rekommenderade dosen. Det förekom ingen teratogenicitet för etravirin hos råtta och kanin vid exponeringar motsvarande dem som observerats

hos människa vid den kliniskt rekommenderade dosen. Etravirin hade ingen effekt på avkommans utveckling under laktation eller efter avvänjning vid maternella exponeringar motsvarande dem som observerats vid den kliniskt rekommenderade dosen.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos
Silicifierad mikrokristallin cellulosa
Mikrokristallin cellulosa
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år om burken är ooöppnad.
6 veckor efter att burken har öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Avlägsna inte torkmedlet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Patienter som inte kan svälja tabletten (tabletterna) hela, kan lösa upp tabletten (tabletterna) i ett glas vatten. Patienten ska instrueras att göra följande:
- placera tabletten (tabletterna) i 5 ml vätska (1 tesked), eller åtminstone tillräcklig mängd vätska för att täcka läkemedlet;
- rör om väl tills vattnet ser mjölkaktigt ut;
- om så önskas, tillsätt mer vatten eller alternativt apelsinjuice eller mjölk (patienten bör inte placera tabletterna i apelsinjuice eller mjölk utan att först tillsätta vatten);
- drick omedelbart;
- skölj glaset flera gånger med vatten, apelsinjuice eller mjölk och svälj all vätska efter varje sköljning för att säkerställa att patienten tar hela dosen.

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

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/468/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 28 augusti 2008
Datum för senaste förnyat godkännande: 28 augusti 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

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

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller får de lämnas in samtidigt.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

INTELENCE 25 mg tabletter
etravirin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 25 mg etravirin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

120 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Avlägsna inte torkmedlet.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/468/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

intelence 25 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

INTELENCE 25 mg tabletter
etravirin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 25 mg etravirin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

120 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/468/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

INTELENCE 100 mg tabletter
etravirin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 100 mg etravirin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

120 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Avlägsna inte torkmedlet.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/468/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

intelence 100 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

INTELENCE 100 mg tabletter
etravirin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 100 mg etravirin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

120 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/468/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

INTELENCE 200 mg tabletter
etravirin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 200 mg etravirin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

60 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Avlägsna inte torkmedlet.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/468/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

intelence 200 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

INTELENCE 200 mg tabletter
etravirin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 200 mg etravirin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

60 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/468/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

INTELENCE 25 mg tabletter
etravirin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad INTELENCE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar INTELENCE
3. Hur du tar INTELENCE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur INTELENCE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad INTELENCE är och vad det används för

INTELENCE innehåller den aktiva substansen etravirin. INTELENCE tillhör en grupp läkemedel mot hiv som kallas icke-nukleosid omvänd transkriptashämmare (NNRTI).

INTELENCE är ett läkemedel som används vid behandling av infektion med humant immunbristvirus (hiv). INTELENCE verkar genom att minska mängden hiv i kroppen. Detta förbättrar immunsystemet och minskar risken för att du ska utveckla sjukdomar förknippade med hiv-infektion.

INTELENCE används i kombination med andra läkemedel mot hiv för att behandla vuxna och barn 6 år och äldre som är infekterade med hiv och som har använt andra hiv-läkemedel tidigare.

Din läkare kommer att diskutera med dig vilken läkemedelskombination som är bäst för dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar INTELENCE

Ta inte INTELENCE
- om du är allergisk mot etravirin eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet
Tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar INTELENCE.

INTELENCE botar inte hiv-infektion. Det utgör en del av en behandling som minskar mängden virus i blodet. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Personer som tar INTELENCE kan ändå utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion. Du måste fortsätta ha regelbunden kontakt med din läkare.

Äldre
INTELENCE har bara använts av ett begränsat antal patienter som är 65 år eller äldre. Om du tillhör denna åldersgrupp ska du diskutera med din läkare om du kan använda INTELENCE.

Problem med skelettet
Vissa patienter som får antiretroviral kombinationbehandling kan utveckla en skelettsjukdom som kallas osteonekros (benvävnad dör på grund av minskad blodtillförsel till benet). Exempel på riskfaktorer för att utveckla sjukdomen är; längden på den antiretrovirala kombinationsbehandlingen, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, kraftig nedsättning av immunförsvaret, högre kroppsmasseindex (BMI). Tecken på osteonekros är stelhet, värk och smärta i lederna (speciellt i höfterna, knäna och axlarna) och svårigheter att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Informera din läkare om din situation
Kontrollera följande punkter och tala om för din läkare om någon av dem gäller dig.
- Tala om för din läkare om du får **hudutslag**. Om man får utslag uppträder de vanligen snart efter det att hiv-behandlingen med INTELENCE har påbörjats, och de försvinner ofta inom 1 till 2 veckor, även om man fortsätter använda läkemedlet. Under behandling med INTELENCE kan du i vissa fall utveckla en överkänslighetsreaktion (allergisk reaktion med utslag och feber men också svullnad av ansikte, tunga eller svalg, svårigheter att andas eller svälja) som eventuellt kan vara livshotande. Kontakta din läkare omedelbart om du får en överkänslighetsreaktion. Läkaren kommer att ge dig råd om hur du ska hantera symtomen och om du måste sluta ta INTELENCE. Om du har avbrutit behandlingen på grund av en överkänslighetsreaktion ska du inte återuppta behandlingen med INTELENCE.
- Tala om för din läkare om du har eller har haft **problem med levern,** inklusive hepatit B och/eller C. Läkaren kan bedöma hur allvarlig din leversjukdom är innan han/hon beslutar om du kan ta INTELENCE.
- Tala omedelbart om för din läkare om du noterar några **symtom på infektion**. Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion och som tidigare haft opportunistisk infektion kan symtom på inflammation från tidigare infektioner uppkomma snart efter att behandling mot hiv har påbörjats. Dessa symtom anses bero på en förbättring av kroppens immunsvar, som gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kan ha funnits utan att ge några påtagliga symtom.
- Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Barn och ungdomar
Ge inte detta läkemedel till barn under 6 år eller som väger mindre än 16 kg eftersom eventuella risker och fördelar ännu inte har fastställts.

Andra läkemedel och INTELENCE
INTELENCE kan interagera med andra läkemedel. Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

I de flesta fall kan INTELENCE kombineras med hiv-läkemedel som tillhör andra läkemedelsklasser. Det finns dock vissa kombinationer som inte rekommenderas. I andra fall kan ökad kontroll och/eller ändring av läkemedelsdosen behövas. Tala därför alltid om för din läkare vilka andra hiv-läkemedel du tar. Dessutom är det viktigt att du noga läser igenom bipacksedlarna som följer med dessa läkemedel. Följ noga läkarens anvisningar om vilka läkemedel som kan kombineras.

Det rekommenderas inte att man kombinerar INTELENCE med något av följande läkemedel:
- tipranavir/ritonavir (hiv-läkemedel)

- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (läkemedel för att förhindra krampanfall)
- rifampicin, eftersom det inte får användas tillsammans med så kallade boostrade proteashämmare, och rifapentin (läkemedel för behandling av vissa infektioner såsom tuberkulos)
- produkter som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*) (ett växtbaserat läkemedel mot depression).

Om du använder något av dessa medel ska du be din läkare om råd.

Effekterna av INTELENCE eller andra läkemedel kan påverkas om du tar INTELENCE tillsammans med något av följande läkemedel. Tala om för din läkare om du tar:
- amiodaron, bepridil, digoxin, disopyramid, flekainid, lidokain, mexiletin, propafenon och kinidin (läkemedel för behandling av vissa hjärtsjukdomar, t.ex. onormal hjärtrytm)
- warfarin (ett läkemedel som används för att minska blodets förmåga att levra sig). Din läkare kan behöva ta blodprov för kontroll av detta.
- flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (läkemedel mot svampinfektioner)
- klaritromycin, rifabutin (antibiotika)
- artemether/lumefantrin (ett läkemedel mot malaria)
- diazepam (läkemedel mot sömnproblem och/eller ångest)
- dexametason (ett kortisonläkemedel som används vid ett flertal tillstånd, t.ex. inflammation och allergiska reaktioner)
- boceprevir (ett läkemedel för behandling av hepatit C-virusinfektion)
- atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, rosuvastatin, simvastatin (kolesterolsänkande läkemedel)
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus (läkemedel som dämpar immunsystemet)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (läkemedel mot erektionsproblem och/eller högt blodtryck i blodkärlen i lungorna)
- klopidogrel (ett läkemedel som förhindrar bildningen av blodproppar).

Graviditet och amning
Tala omedelbart om för din läkare om du är gravid. Gravida kvinnor ska inte ta INTELENCE om inte läkare speciellt har ordinerat det.
Hiv-infekterade mödrar får inte amma eftersom det finns risk för att barnet infekteras med hiv.

Körförmåga och användning av maskiner
Du ska inte köra bil eller använda maskiner om du känner dig sömnig eller yr efter att ha tagit dina mediciner.

INTELENCE innehåller laktos
INTELENCE tabletter innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar INTELENCE

Ta alltid INTELENCE enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Användning hos vuxna
Rekommenderad dos av INTELENCE är två tabletter två gånger dagligen.
På morgonen, ta två INTELENCE tabletter à 100 milligram efter måltid.
På kvällen, ta två INTELENCE tabletter à 100 milligram efter måltid.

Användning hos barn och ungdomar 6 år och äldre som väger minst 16 kg
Läkaren kommer att bestämma den rätta dosen baserad på barnets vikt.
Läkaren kommer att informera dig om exakt hur mycket INTELENCE som barnet ska ta.

Sluta inte ge barnet denna medicin utan att ha pratat med barnets läkare.

De andra hiv-läkemedlen som används tillsamans med INTELENCE ska tas av barnet enligt rekommendation av barnets läkare.

Anvisning för alla patienter hur INTELENCE ska tas
Det är viktigt att du tar INTELENCE efter en måltid. Om du tar INTELENCE på tom mage tas bara halva mängden INTELENCE upp av kroppen. Följ läkarens råd vilken typ av måltid du ska ta med INTELENCE.

Svälj INTELENCE tabletten (tabletterna) hela med ett glas vatten. Tugga inte tabletten (tabletterna). Tabletten kan delas i två lika stora doser.

- Om du inte kan svälja INTELENCE tabletten (tabletterna) hela kan du göra enligt följande:
  - placera tabletten (tabletterna) i 5 ml vätska (1 tesked), eller åtminstone tillräcklig mängd vätska för att täcka läkemedlet,
  - rör om väl tills vattnet ser mjölkaktigt ut;
  - om så önskas, tillsätt mer vatten eller alternativt apelsinjuice eller mjölk (placera inte tabletterna i apelsinjuice eller mjölk utan att först tillsätta vatten);
  - drick omedelbart,
  - skölj glaset flera gånger med vatten, apelsinjuice eller mjölk och svälj all vätska efter varje sköljning för att säkerställa att du tar hela dosen.
- Använd inte varma (> 40 °C) eller kolsyrade drycker när du tar INTELENCE tablett (tabletter).

Hur du öppnar det barnsäkra locket

Plastburken har ett barnskyddande lock och ska öppnas enligt följande:
- Håll skruvlocket nedtryckt och vrid det samtidigt moturs.
- Ta av locket.

Om du har tagit för stor mängd av INTELENCE
Kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal. De mest förekommande biverkningarna hos INTELENCE är hudutslag, diarré, illamående och huvudvärk (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”)

Om du har glömt att ta INTELENCE
Om du märker detta **inom 6 timmar efter den tidpunkt då du brukar ta INTELENCE** ska du ta tabletterna så snart som möjligt. Ta alltid tabletten (tabletterna) efter måltid. Ta sedan nästa dos som vanligt. Om du märker det **senare än efter 6 timmar**, hoppa då över den dosen och ta nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta INTELENCE
Sluta inte ta INTELENCE utan att först ha talat med din läkare. Hiv-behandling kan öka känslan av välbefinnande. Även om du känner dig bättre ska du inte sluta ta INTELENCE eller dina andra hiv-läkemedel. Att göra så kan öka risken för att viruset utvecklar resistens. Tala först med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Förekomsten av biverkningar förknippade med INTELENCE redovisas nedan.

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 10 användare)
- hudutslag. Utslagen är normalt lindriga till måttliga. I sällsynta fall har mycket svåra hudutslag som eventuellt kan vara livshotande rapporterats. Därför är det viktigt att du omedelbart kontaktar läkare om du får utslag. Läkaren kommer att ge dig råd om hur du ska hantera symtomen och om du måste sluta ta INTELENCE.

Vanliga biverkningar (förekommer hos upp till 1 till 10 användare)
- huvudvärk, stickningar eller smärta i händer eller fötter, domningar, trötthet, sömnlöshet, ångest;
- diarré, illamående, kräkningar, halsbränna, buksmärta, inflammation i magen, gasbildning;
- njursvikt, högt blodtryck, hjärtinfarkt, diabetes;
- nattliga svettningar.

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos upp till 1 av 100 användare)
- kärlkramp, oregelbunden hjärtrytm;
- känselbortfall i huden, dåsighet, darrningar, svimning, sömnighet, minnesförlust, kramper, stroke, uppmärksamhetsstörning;
- dimsyn, yrsel, tröghet;
- andningssvårigheter;
- muntorrhet, inflammation i munnen, kväljningar, förstoppning, uppspänd buk, inflammation i bukspottkörteln, blodkräkning, aptitminskning;
- ymnig svettning, klåda, torr hud, svullnad av ansikte och/eller svalg;
- allergiska reaktioner (överkänslighet), symtom på infektion (t.ex. förstorade lymfkörtlar och feber);
- leverproblem, som t.ex. hepatit (inflammation i levern);
- bröstsvullnad hos män;
- sömnstörningar, avvikande drömmar, förvirring, desorientering, nervositet.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- allvarliga överkänslighetsreaktioner kännetecknade av utslag förenat med feber och organinflammation såsom hepatit (inflammation i levern).

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur INTELENCE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på burken efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Burken innehåller två små påsar (torkmedel) för att hålla tabletterna torra. Dessa påsar ska ligga kvar i burken hela tiden och får inte ätas.
Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är etravirin. Varje tablett INTELENCE innehåller 25 mg etravirin.
- Övriga innehållsämnen är hypromellos, mikrokristallin cellulosa, kolloidal vattenfri kiseldioxid, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat och laktos (som monohydrat).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Detta läkemedel är en vit till benvit oval tablett med brytskåra med ”TMC” präglat på ena sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.
Plastburk innehållande 120 tabletter och 2 påsar med torkmedel.

Innehavare av godkännande för försäljning
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.
Oreškovićeva 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. Iłżecka 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 Bucureşti, 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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

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

Bipacksedel: Information till användaren

INTELENCE 100 mg tabletter
etravirin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad INTELENCE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar INTELENCE
3. Hur du tar INTELENCE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur INTELENCE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad INTELENCE är och vad det används för

INTELENCE innehåller den aktiva substansen etravirin. INTELENCE tillhör en grupp läkemedel mot hiv som kallas icke-nukleosid omvänd transkriptashämmare (NNRTI).

INTELENCE är ett läkemedel som används vid behandling av infektion med humant immunbristvirus (hiv). INTELENCE verkar genom att minska mängden hiv i kroppen. Detta förbättrar immunsystemet och minskar risken för att du ska utveckla sjukdomar förknippade med hiv-infektion.

INTELENCE används i kombination med andra läkemedel mot hiv för att behandla vuxna och barn 6 år och äldre som är infekterade med hiv och som har använt andra hiv-läkemedel tidigare.

Din läkare kommer att diskutera med dig vilken läkemedelskombination som är bäst för dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar INTELENCE

Ta inte INTELENCE
- om du är allergisk mot etravirin eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet
Tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar INTELENCE.

INTELENCE botar inte hiv-infektion. Det utgör en del av en behandling som minskar mängden virus i blodet. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Personer som tar INTELENCE kan ändå utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion. Du måste fortsätta ha regelbunden kontakt med din läkare.

Äldre
INTELENCE har bara använts av ett begränsat antal patienter som är 65 år eller äldre. Om du tillhör denna åldersgrupp ska du diskutera med din läkare om du kan använda INTELENCE.

Problem med skelettet
Vissa patienter som får antiretroviral kombinationbehandling kan utveckla en skelettsjukdom som kallas osteonekros (benvävnad dör på grund av minskad blodtillförsel till benet). Exempel på riskfaktorer för att utveckla sjukdomen är; längden på den antiretrovirala kombinationsbehandlingen, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, kraftig nedsättning av immunförsvaret, högre kroppsmasseindex (BMI). Tecken på osteonekros är stelhet, värk och smärta i lederna (speciellt i höfterna, knäna och axlarna) och svårigheter att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Informera din läkare om din situation
Kontrollera följande punkter och tala om för din läkare om någon av dem gäller dig.
- Tala om för din läkare om du får **hudutslag**. Om man får utslag uppträder de vanligen snart efter det att hiv-behandlingen med INTELENCE har påbörjats, och de försvinner ofta inom 1 till 2 veckor, även om man fortsätter använda läkemedlet. Under behandling med INTELENCE kan du i vissa fall utveckla en överkänslighetsreaktion (allergisk reaktion med utslag och feber men också svullnad av ansikte, tunga eller svalg, svårigheter att andas eller svälja) som eventuellt kan vara livshotande. Kontakta din läkare omedelbart om du får en överkänslighetsreaktion. Läkaren kommer att ge dig råd om hur du ska hantera symtomen och om du måste sluta ta INTELENCE. Om du har avbrutit behandlingen på grund av en överkänslighetsreaktion ska du inte återuppta behandlingen med INTELENCE.
- Tala om för din läkare om du har eller har haft **problem med levern,** inklusive hepatit B och/eller C. Läkaren kan bedöma hur allvarlig din leversjukdom är innan han/hon beslutar om du kan ta INTELENCE.
- Tala omedelbart om för din läkare om du noterar några **symtom på infektion**. Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion och som tidigare haft opportunistisk infektion kan symtom på inflammation från tidigare infektioner uppkomma snart efter att behandling mot hiv har påbörjats. Dessa symtom anses bero på en förbättring av kroppens immunsvar, som gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kan ha funnits utan att ge några påtagliga symtom.
- Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Barn och ungdomar
Ge inte detta läkemedel till barn under 6 år eller som väger mindre än 16 kg eftersom eventuella risker och fördelar ännu inte har fastställts.

Andra läkemedel och INTELENCE
INTELENCE kan interagera med andra läkemedel. Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

I de flesta fall kan INTELENCE kombineras med hiv-läkemedel som tillhör andra läkemedelsklasser. Det finns dock vissa kombinationer som inte rekommenderas. I andra fall kan ökad kontroll och/eller ändring av läkemedelsdosen behövas. Tala därför alltid om för din läkare vilka andra hiv-läkemedel du tar. Dessutom är det viktigt att du noga läser igenom bipacksedlarna som följer med dessa läkemedel. Följ noga läkarens anvisningar om vilka läkemedel som kan kombineras.

Det rekommenderas inte att man kombinerar INTELENCE med något av följande läkemedel:
- tipranavir/ritonavir (hiv-läkemedel)

- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (läkemedel för att förhindra krampanfall)
- rifampicin, eftersom det inte får användas tillsammans med så kallade boostrade proteashämmare, och rifapentin (läkemedel för behandling av vissa infektioner såsom tuberkulos)
- produkter som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*) (ett växtbaserat läkemedel mot depression).

Om du använder något av dessa medel ska du be din läkare om råd.

Effekterna av INTELENCE eller andra läkemedel kan påverkas om du tar INTELENCE tillsammans med något av följande läkemedel. Tala om för din läkare om du tar:
- amiodaron, bepridil, digoxin, disopyramid, flekainid, lidokain, mexiletin, propafenon och kinidin (läkemedel för behandling av vissa hjärtsjukdomar, t.ex. onormal hjärtrytm)
- warfarin (ett läkemedel som används för att minska blodets förmåga att levra sig). Din läkare kan behöva ta blodprov för kontroll av detta.
- flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (läkemedel mot svampinfektioner)
- klaritromycin, rifabutin (antibiotika)
- artemether/lumefantrin (ett läkemedel mot malaria)
- diazepam (läkemedel mot sömnproblem och/eller ångest)
- dexametason (ett kortisonläkemedel som används vid ett flertal tillstånd, t.ex. inflammation och allergiska reaktioner)
- boceprevir (ett läkemedel för behandling av hepatit C-virusinfektion)
- atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, rosuvastatin, simvastatin (kolesterolsänkande läkemedel)
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus (läkemedel som dämpar immunsystemet)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (läkemedel mot erektionsproblem och/eller högt blodtryck i blodkärlen i lungorna)
- klopidogrel (ett läkemedel som förhindrar bildningen av blodproppar).

Graviditet och amning
Tala omedelbart om för din läkare om du är gravid. Gravida kvinnor ska inte ta INTELENCE om inte läkare speciellt har ordinerat det.
Hiv-infekterade mödrar får inte amma eftersom det finns risk för att barnet infekteras med hiv.

Körförmåga och användning av maskiner
Du ska inte köra bil eller använda maskiner om du känner dig sömnig eller yr efter att ha tagit dina mediciner.

INTELENCE innehåller laktos
INTELENCE tabletter innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar INTELENCE

Ta alltid INTELENCE enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Användning hos vuxna
Rekommenderad dos av INTELENCE är två tabletter två gånger dagligen.
På morgonen, ta två INTELENCE tabletter à 100 milligram efter måltid.
På kvällen, ta två INTELENCE tabletter à 100 milligram efter måltid.

Användning hos barn och ungdomar 6 år och äldre som väger minst 16 kg
Läkaren kommer att bestämma den rätta dosen baserad på barnets vikt.
Läkaren kommer att informera dig om exakt hur mycket INTELENCE som barnet ska ta.

Sluta inte ge barnet denna medicin utan att ha pratat med barnets läkare.

De andra hiv-läkemedlen som används tillsamans med INTELENCE ska tas av barnet enligt rekommendation av barnets läkare.

Anvisning för alla patienter hur INTELENCE ska tas
Det är viktigt att du tar INTELENCE efter en måltid. Om du tar INTELENCE på tom mage tas bara halva mängden INTELENCE upp av kroppen. Följ läkarens råd vilken typ av måltid du ska ta med INTELENCE.

Svälj INTELENCE tabletten (tabletterna) hela med ett glas vatten. Tugga inte tabletten (tabletterna).
- Om du inte kan svälja INTELENCE tabletten (tabletterna) hela kan du göra enligt följande:
  - placera tabletten (tabletterna) i 5 ml vätska (1 tesked), eller åtminstone tillräcklig mängd vätska för att täcka läkemedlet,
  - rör om väl tills vattnet ser mjölkaktigt ut;
  - om så önskas, tillsätt mer vatten eller alternativt apelsinjuice eller mjölk (placera inte tabletterna i apelsinjuice eller mjölk utan att först tillsätta vatten);
  - drick omedelbart,
  - skölj glaset flera gånger med vatten, apelsinjuice eller mjölk och svälj all vätska efter varje sköljning för att säkerställa att du tar hela dosen.
- Använd inte varma (> 40 °C) eller kolsyrade drycker när du tar INTELENCE tablett (tabletter).

Hur du öppnar det barnsäkra locket

Plastburken har ett barnskyddande lock och ska öppnas enligt följande:
- Håll skruvlocket nedtryckt och vrid det samtidigt moturs.
- Ta av locket.

Om du har tagit för stor mängd av INTELENCE
Kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal. De mest förekommande biverkningarna hos INTELENCE är hudutslag, diarré, illamående och huvudvärk (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”)

Om du har glömt att ta INTELENCE
Om du märker detta **inom 6 timmar efter den tidpunkt då du brukar ta INTELENCE** ska du ta tabletterna så snart som möjligt. Ta alltid tabletten (tabletterna) efter måltid. Ta sedan nästa dos som vanligt. Om du märker det **senare än efter 6 timmar**, hoppa då över den dosen och ta nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta INTELENCE
Sluta inte ta INTELENCE utan att först ha talat med din läkare. Hiv-behandling kan öka känslan av välbefinnande. Även om du känner dig bättre ska du inte sluta ta INTELENCE eller dina andra hiv-läkemedel. Att göra så kan öka risken för att viruset utvecklar resistens. Tala först med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Förekomsten av biverkningar förknippade med INTELENCE redovisas nedan.

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 10 användare)
- hudutslag. Utslagen är normalt lindriga till måttliga. I sällsynta fall har mycket svåra hudutslag som eventuellt kan vara livshotande rapporterats. Därför är det viktigt att du omedelbart kontaktar läkare om du får utslag. Läkaren kommer att ge dig råd om hur du ska hantera symtomen och om du måste sluta ta INTELENCE.

Vanliga biverkningar (förekommer hos upp till 1 till 10 användare)
- huvudvärk, stickningar eller smärta i händer eller fötter, domningar, trötthet, sömnlöshet, ångest;
- diarré, illamående, kräkningar, halsbränna, buksmärta, inflammation i magen, gasbildning;
- njursvikt, högt blodtryck, hjärtinfarkt, diabetes;
- nattliga svettningar.

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos upp till 1 av 100 användare)
- kärlkramp, oregelbunden hjärtrytm;
- känselbortfall i huden, dåsighet, darrningar, svimning, sömnighet, minnesförlust, kramper, stroke, uppmärksamhetsstörning;
- dimsyn, yrsel, tröghet;
- andningssvårigheter;
- muntorrhet, inflammation i munnen, kväljningar, förstoppning, uppspänd buk, inflammation i bukspottkörteln, blodkräkning, aptitminskning;
- ymnig svettning, klåda, torr hud, svullnad av ansikte och/eller svalg;
- allergiska reaktioner (överkänslighet), symtom på infektion (t.ex. förstorade lymfkörtlar och feber);
- leverproblem, som t.ex. hepatit (inflammation i levern);
- bröstsvullnad hos män;
- sömnstörningar, avvikande drömmar, förvirring, desorientering, nervositet.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- allvarliga överkänslighetsreaktioner kännetecknade av utslag förenat med feber och organinflammation såsom hepatit (inflammation i levern).

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur INTELENCE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på burken efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Burken innehåller tre små påsar (torkmedel) för att hålla tabletterna torra. Dessa påsar ska ligga kvar i burken hela tiden och får inte ätas.
Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är etravirin. Varje tablett INTELENCE innehåller 100 mg etravirin.
- Övriga innehållsämnen är hypromellos, mikrokristallin cellulosa, kolloidal vattenfri kiseldioxid, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat och laktos (som monohydrat).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Detta läkemedel är en vit till benvit, oval tablett, med ”T125” på ena sidan och ”100” på den andra. Plastburk innehållande 120 tabletter och 3 påsar med torkmedel.

Innehavare av godkännande för försäljning
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.
Oreškovićeva 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 Κρανιδιώτη 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. Iłżecka 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 Bucureşti, 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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

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

Bipacksedel: Information till användaren

INTELENCE 200 mg tabletter
etravirin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad INTELENCE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar INTELENCE
3. Hur du tar INTELENCE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur INTELENCE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad INTELENCE är och vad det används för

INTELENCE innehåller den aktiva substansen etravirin. INTELENCE tillhör en grupp läkemedel mot hiv som kallas icke-nukleosid omvänd transkriptashämmare (NNRTI).

INTELENCE är ett läkemedel som används vid behandling av infektion med humant immunbristvirus (hiv). INTELENCE verkar genom att minska mängden hiv i kroppen. Detta förbättrar immunsystemet och minskar risken för att du ska utveckla sjukdomar förknippade med hiv-infektion.

INTELENCE används i kombination med andra läkemedel mot hiv för att behandla vuxna och barn 6 år och äldre som är infekterade med hiv och som har använt andra hiv-läkemedel tidigare.

Din läkare kommer att diskutera med dig vilken läkemedelskombination som är bäst för dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar INTELENCE

Ta inte INTELENCE
- om du är allergisk mot etravirin eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet
Tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar INTELENCE.

INTELENCE botar inte hiv-infektion. Det utgör en del av en behandling som minskar mängden virus i blodet. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Personer som tar INTELENCE kan ändå utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion. Du måste fortsätta ha regelbunden kontakt med din läkare.

Äldre
INTELENCE har bara använts av ett begränsat antal patienter som är 65 år eller äldre. Om du tillhör denna åldersgrupp ska du diskutera med din läkare om du kan använda INTELENCE.

Problem med skelettet
Vissa patienter som får antiretroviral kombinationbehandling kan utveckla en skelettsjukdom som kallas osteonekros (benvävnad dör på grund av minskad blodtillförsel till benet). Exempel på riskfaktorer för att utveckla sjukdomen är; längden på den antiretrovirala kombinationsbehandlingen, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, kraftig nedsättning av immunförsvaret, högre kroppsmasseindex (BMI). Tecken på osteonekros är stelhet, värk och smärta i lederna (speciellt i höfterna, knäna och axlarna) och svårigheter att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symtom.

Informera din läkare om din situation
Kontrollera följande punkter och tala om för din läkare om någon av dem gäller dig.
- Tala om för din läkare om du får **hudutslag**. Om man får utslag uppträder de vanligen snart efter det att hiv-behandlingen med INTELENCE har påbörjats, och de försvinner ofta inom 1 till 2 veckor, även om man fortsätter använda läkemedlet. Under behandling med INTELENCE kan du i vissa fall utveckla en överkänslighetsreaktion (allergisk reaktion med utslag och feber men också svullnad av ansikte, tunga eller svalg, svårigheter att andas eller svälja) som eventuellt kan vara livshotande. Kontakta din läkare omedelbart om du får en överkänslighetsreaktion. Läkaren kommer att ge dig råd om hur du ska hantera symtomen och om du måste sluta ta INTELENCE. Om du har avbrutit behandlingen på grund av en överkänslighetsreaktion ska du inte återuppta behandlingen med INTELENCE.
- Tala om för din läkare om du har eller har haft **problem med levern,** inklusive hepatit B och/eller C. Läkaren kan bedöma hur allvarlig din leversjukdom är innan han/hon beslutar om du kan ta INTELENCE.
- Tala omedelbart om för din läkare om du noterar några **symtom på infektion**. Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion och som tidigare haft opportunistisk infektion kan symtom på inflammation från tidigare infektioner uppkomma snart efter att behandling mot hiv har påbörjats. Dessa symtom anses bero på en förbättring av kroppens immunsvar, som gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kan ha funnits utan att ge några påtagliga symtom.
- Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Barn och ungdomar
Ge inte detta läkemedel till barn under 6 år eller som väger mindre än 16 kg eftersom eventuella risker och fördelar ännu inte har fastställts.

Andra läkemedel och INTELENCE
INTELENCE kan interagera med andra läkemedel. Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

I de flesta fall kan INTELENCE kombineras med hiv-läkemedel som tillhör andra läkemedelsklasser. Det finns dock vissa kombinationer som inte rekommenderas. I andra fall kan ökad kontroll och/eller ändring av läkemedelsdosen behövas. Tala därför alltid om för din läkare vilka andra hiv-läkemedel du tar. Dessutom är det viktigt att du noga läser igenom bipacksedlarna som följer med dessa läkemedel. Följ noga läkarens anvisningar om vilka läkemedel som kan kombineras.

Det rekommenderas inte att man kombinerar INTELENCE med något av följande läkemedel:
- tipranavir/ritonavir (hiv-läkemedel)

- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (läkemedel för att förhindra krampanfall)
- rifampicin, eftersom det inte får användas tillsammans med så kallade boostrade proteashämmare, och rifapentin (läkemedel för behandling av vissa infektioner såsom tuberkulos)
- produkter som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*) (ett växtbaserat läkemedel mot depression).

Om du använder något av dessa medel ska du be din läkare om råd.

Effekterna av INTELENCE eller andra läkemedel kan påverkas om du tar INTELENCE tillsammans med något av följande läkemedel. Tala om för din läkare om du tar:
- amiodaron, bepridil, digoxin, disopyramid, flekainid, lidokain, mexiletin, propafenon och kinidin (läkemedel för behandling av vissa hjärtsjukdomar, t.ex. onormal hjärtrytm)
- warfarin (ett läkemedel som används för att minska blodets förmåga att levra sig). Din läkare kan behöva ta blodprov för kontroll av detta.
- flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol (läkemedel mot svampinfektioner)
- klaritromycin, rifabutin (antibiotika)
- artemether/lumefantrin (ett läkemedel mot malaria)
- diazepam (läkemedel mot sömnproblem och/eller ångest)
- dexametason (ett kortisonläkemedel som används vid ett flertal tillstånd, t.ex. inflammation och allergiska reaktioner)
- boceprevir (ett läkemedel för behandling av hepatit C-virusinfektion)
- atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, rosuvastatin, simvastatin (kolesterolsänkande läkemedel)
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus (läkemedel som dämpar immunsystemet)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (läkemedel mot erektionsproblem och/eller högt blodtryck i blodkärlen i lungorna)
- klopidogrel (ett läkemedel som förhindrar bildningen av blodproppar).

Graviditet och amning
Tala omedelbart om för din läkare om du är gravid. Gravida kvinnor ska inte ta INTELENCE om inte läkare speciellt har ordinerat det.
Hiv-infekterade mödrar får inte amma eftersom det finns risk för att barnet infekteras med hiv.

Körförmåga och användning av maskiner
Du ska inte köra bil eller använda maskiner om du känner dig sömnig eller yr efter att ha tagit dina mediciner.

3. Hur du tar INTELENCE

Ta alltid INTELENCE enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Användning hos vuxna
Rekommenderad dos av INTELENCE är en tablett två gånger dagligen.
På morgonen, ta en INTELENCE tablett à 200 milligram efter måltid.
På kvällen, ta en INTELENCE tablett à 200 milligram efter måltid.

Användning hos barn och ungdomar 6 år och äldre som väger minst 16 kg
Läkaren kommer att bestämma den rätta dosen baserad på barnets vikt.
Läkaren kommer att informera dig om exakt hur mycket INTELENCE som barnet ska ta.

Sluta inte ge barnet denna medicin utan att ha pratat med barnets läkare.

De andra hiv-läkemedlen som används tillsamans med INTELENCE ska tas av barnet enligt rekommendation av barnets läkare.

Anvisning för alla patienter hur INTELENCE ska tas
Det är viktigt att du tar INTELENCE efter en måltid. Om du tar INTELENCE på tom mage tas bara halva mängden INTELENCE upp av kroppen. Följ läkarens råd vilken typ av måltid du ska ta med INTELENCE.

Svälj INTELENCE tabletten (tabletterna) hela med ett glas vatten. Tugga inte tabletten (tabletterna).
- Om du inte kan svälja INTELENCE tabletten (tabletterna) hela kan du göra enligt följande:
  - placera tabletten (tabletterna) i 5 ml vätska (1 tesked), eller åtminstone tillräcklig mängd vätska för att täcka läkemedlet,
  - rör om väl tills vattnet ser mjölkaktigt ut;
  - om så önskas, tillsätt mer vatten eller alternativt apelsinjuice eller mjölk (placera inte tabletterna i apelsinjuice eller mjölk utan att först tillsätta vatten);
  - drick omedelbart,
  - skölj glaset flera gånger med vatten, apelsinjuice eller mjölk och svälj all vätska efter varje sköljning för att säkerställa att du tar hela dosen.
- Använd inte varma (> 40 °C) eller kolsyrade drycker när du tar INTELENCE tablett (tabletter).

Hur du öppnar det barnsäkra locket

Plastburken har ett barnskyddande lock och ska öppnas enligt följande:
- Håll skruvlocket nedtryckt och vrid det samtidigt moturs.
- Ta av locket.

Om du har tagit för stor mängd av INTELENCE
Kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal. De mest förekommande biverkningarna hos INTELENCE är hudutslag, diarré, illamående och huvudvärk (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”)

Om du har glömt att ta INTELENCE
Om du märker detta **inom 6 timmar efter den tidpunkt då du brukar ta INTELENCE** ska du ta tabletten så snart som möjligt. Ta alltid tabletten efter måltid. Ta sedan nästa dos som vanligt. Om du märker det **senare än efter 6 timmar**, hoppa då över den dosen och ta nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta INTELENCE
Sluta inte ta INTELENCE utan att först ha talat med din läkare. Hiv-behandling kan öka känslan av välbefinnande. Även om du känner dig bättre ska du inte sluta ta INTELENCE eller dina andra hiv-läkemedel. Att göra så kan öka risken för att viruset utvecklar resistens. Tala först med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Förekomsten av biverkningar förknippade med INTELENCE redovisas nedan.

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 10 användare)
- hudutslag. Utslagen är normalt lindriga till måttliga. I sällsynta fall har mycket svåra hudutslag som eventuellt kan vara livshotande rapporterats. Därför är det viktigt att du omedelbart kontaktar läkare om du får utslag. Läkaren kommer att ge dig råd om hur du ska hantera symtomen och om du måste sluta ta INTELENCE.

Vanliga biverkningar (förekommer hos upp till 1 till 10 användare)
- huvudvärk, stickningar eller smärta i händer eller fötter, domningar, trötthet, sömnlöshet, ångest;
- diarré, illamående, kräkningar, halsbränna, buksmärta, inflammation i magen, gasbildning;
- njursvikt, högt blodtryck, hjärtinfarkt, diabetes;
- nattliga svettningar.

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos upp till 1 av 100 användare)
- kärlkramp, oregelbunden hjärtrytm;
- känselbortfall i huden, dåsighet, darrningar, svimning, sömnighet, minnesförlust, kramper, stroke, uppmärksamhetsstörning;
- dimsyn, yrsel, tröghet;
- andningssvårigheter;
- muntorrhet, inflammation i munnen, kväljningar, förstoppning, uppspänd buk, inflammation i bukspottkörteln, blodkräkning, aptitminskning;
- ymnig svettning, klåda, torr hud, svullnad av ansikte och/eller svalg;
- allergiska reaktioner (överkänslighet), symtom på infektion (t.ex. förstorade lymfkörtlar och feber);
- leverproblem, som t.ex. hepatit (inflammation i levern);
- bröstsvullnad hos män;
- sömnstörningar, avvikande drömmar, förvirring, desorientering, nervositet.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- allvarliga överkänslighetsreaktioner kännetecknade av utslag förenat med feber och organinflammation såsom hepatit (inflammation i levern).

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur INTELENCE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på burken efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Burken innehåller tre små påsar (torkmedel) för att hålla tabletterna torra. Dessa påsar ska ligga kvar i burken hela tiden och får inte ätas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är etravirin. Varje tablett INTELENCE innehåller 200 mg etravirin.
- Övriga innehållsämnen är hypromellos, silicifierad mikrokristallin cellulosa, mikrokristallin cellulosa, kolloidal vattenfri kiseldioxid, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Detta läkemedel är en vit till benvit, bikonvex, avlång tablett, med ”T200” på ena sidan.
Plastburk innehållande 60 tabletter och 3 påsar med torkmedel.

Innehavare av godkännande för försäljning
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.
Oreškovićeva 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 Κρανιδιώτη 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. Iłżecka 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 Bucureşti, 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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

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