

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INTELENCE® 200 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Etravirin.  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

INTELENCE in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten und bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1).

Die Indikation bei Erwachsenen basiert auf den Analysen der 48. Woche von 2 Phase-III-Studien bei in hohem Maße vorbehandelten Patienten, in denen INTELENCE in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (optimised background regimen/OBR), die Darunavir/Ritonavir einschloss, untersucht wurde.

Die Indikation bei pädiatrischen Patienten basiert auf 48-Wochen-Analysen einer ein-armigen Phase-II-Studie bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

INTELENCE ist stets zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen.

#### Dosierung

##### Erwachsene

Die empfohlene Dosis von INTELENCE für Erwachsene ist 200 mg (eine 200 mg Tablette) zweimal täglich nach einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).

##### Kinder und Jugendliche

##### (im Alter von 6 bis unter 18 Jahren)

Die empfohlene Dosis von INTELENCE für pädiatrische Patienten (im Alter von 6 bis unter 18 Jahren und mindestens 16 kg Körpergewicht) basiert auf dem Körpergewicht (siehe oben stehende Tabelle). Die INTELENCE Tablette(n) sollte(n) nach einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### Vergessene Dosis

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis INTELENCE vergessen hat und dies innerhalb von 6 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, sollte der Patient die Einnahme so bald wie möglich nach einer Mahlzeit nachholen und dann die nächste Dosis wieder zur gewohnten Zeit

Empfohlene INTELENCE-Dosis für pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren		
Gewicht	Dosis	Tabletten
≥ 16 bis < 20 kg	100 mg 2 × tgl.	vier 25 mg Tabletten zweimal täglich oder eine 100 mg Tablette zweimal täglich
≥ 20 bis < 25 kg	125 mg 2 × tgl.	fünf 25 mg Tabletten zweimal täglich oder eine 100 mg Tablette und eine 25 mg Tablette zweimal täglich
≥ 25 bis < 30 kg	150 mg 2 × tgl.	sechs 25 mg Tabletten zweimal täglich oder eine 100 mg Tablette und zwei 25 mg Tabletten zweimal täglich
≥ 30 kg	200 mg 2 × tgl.	acht 25 mg Tabletten zweimal täglich oder zwei 100 mg Tabletten zweimal täglich oder eine 200 mg Tablette zweimal täglich

einnehmen. Wenn ein Patient die Einnahme einer Dosis vergessen hat und der übliche Einnahmezeitpunkt mehr als 6 Stunden zurückliegt, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht mehr nachholen und mit seinem gewohnten Dosierungsschema einfach fortfahren.

#### Ältere Patienten

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

#### Leberfunktionsstörung

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

#### Nierenfunktionsstörung

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

#### Kinder und Jugendliche (unter 6 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von INTELENCE bei Kindern unter 6 Jahren oder weniger als 16 kg Körpergewicht ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

#### Schwangerschaft und postpartale Phase

Basierend auf den eingeschränkt verfügbaren Daten ist eine Dosisanpassung während der Schwangerschaft und postpartalen Phase nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

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

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

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

Bei Patienten, die mit viralen Stämmen infiziert sind, die 3 oder mehr der Mutationen V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V und G190A/S aufweisen, wurde eine verringerte virologische Ansprechrate auf Etravirin beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

#### Schwere Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

Mit der Anwendung von INTELENCE wurden Fälle von schweren Überempfindlichkeitssyndromen, einschließlich DRESS (Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) und TEN (toxische epidermale Nekrolyse), manchmal tödlich,

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

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

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

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

#### Hautausschlag

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

#### Ältere Patienten

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

#### Schwangerschaft

Im Hinblick auf die erhöhte Etravirinexposition während der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten bei schwangeren Patientinnen mit Begleitmedikation oder mit Begleiterkrankungen, die die Etravirinexposition weiter erhöhen können.

#### Patienten mit Begleiterkrankungen

##### Leberfunktionsstörung

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

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

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

#### Umverteilung von Körperfett

Eine antiretrovirale Kombinationstherapie (CART) wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-infizierten Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeit-Auswirkungen dieser Erscheinung sind derzeit nicht bekannt. Der Mechanismus ist nicht vollständig bekannt. Ein Zusammenhang zwischen viszeraler Lipomatose und Protease-Inhibitoren (PIs) bzw. Lipoathrophie und Nukleosidalen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) wird hypothetisch angenommen. Ein erhöhtes Lipodystrophie-Risiko wurde mit individuellen Faktoren, wie z. B. fortgeschrittenem Lebensalter, sowie mit behandlungsbedingten Faktoren, wie z. B. einer länger andauernden antiretroviralen Behandlung und damit einhergehenden metabolischen Störungen, in Verbindung gebracht. Bei einer klinischen Untersuchung sollte auch auf physische Anzeichen einer Körperfett-Umverteilung geachtet werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Immunrekonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schwerwiegenden Immunschwäche zu Beginn der CART kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und ernsthafte Erkrankungen oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn einer CART beobachtet. Relevante Beispiele sind Cytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen sowie *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie. Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

#### Osteonekrose

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

#### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Aufgrund einer ausgeprägten pharmakokinetischen Wechselwirkung (76%ige Verringerung der Etravirin-AUC), die die virolo-

gische Ansprechrate auf Etravirin erheblich beeinträchtigen könnte, wird nicht empfohlen Etravirin mit Tipranavir/Ritonavir zu kombinieren.

Weitere Informationen über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln siehe Abschnitt 4.5.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Arzneimittel, die die Etravirinverfügbarkeit beeinflussen

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

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

#### Arzneimittel, die durch die Anwendung von Etravirin beeinflusst werden

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

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

Bekannte und theoretisch mögliche Wechselwirkungen mit ausgewählten antiretroviralen und nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in Tabelle 1 auf Seite 3 aufgeführt.

#### Wechselwirkungstabelle

Wechselwirkungen zwischen Etravirin und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 1 aufgeführt (Anstieg ist als „↑“ gekennzeichnet, Abnahme als „↓“, keine Veränderung als „↔“, keine Durchführung als „nicht durchgeführt“, Konfidenzintervall als „KI“).

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Wenn über die Anwendung von antiretroviralen Mitteln zur Behandlung einer HIV-Infektion bei Schwangeren und somit die

**Tabelle 1: WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN**

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel Kleinste Fehlerquadrate der Mittleren Raten (90 % KI; 1,00 = keine Wirkung)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale Arzneimittel</b>		
<b>NRTIs</b>		
Didanosin 400 mg einmal täglich	Didanosin AUC ↔ 0,99 (0,79–1,25) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↔ 0,91 (0,58–1,42) Etravirin AUC ↔ 1,11 (0,99–1,25) C <sub>min</sub> ↔ 1,05 (0,93–1,18) C <sub>max</sub> ↔ 1,16 (1,02–1,32)	Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die PK-Parameter von Didanosin und Etravirin nachgewiesen. INTELENCE und Didanosin können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Tenofovir Disoproxilfumarat 300 mg einmal täglich	Tenofovir AUC ↔ 1,15 (1,09–1,21) C <sub>min</sub> ↑ 1,19 (1,13–1,26) C <sub>max</sub> ↑ 1,15 (1,04–1,27) Etravirin AUC ↓ 0,81 (0,75–0,88) C <sub>min</sub> ↓ 0,82 (0,73–0,91) C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,75–0,88)	Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die PK-Parameter von Tenofovir und Etravirin nachgewiesen. INTELENCE und Tenofovir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Andere NRTIs	Nicht untersucht. Aufgrund der vorwiegend renalen Ausscheidungswege anderer NRTIs (z. B. Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin und Zidovudin) werden jedoch keine Wechselwirkungen erwartet.	Etravirin kann mit diesen NRTIs ohne Dosisanpassung angewendet werden.
<b>NNRTIs</b>		
Efavirenz Nevirapin Ralpivirin	Die Kombination von zwei NNRTIs hat sich als nicht vorteilhaft erwiesen. Die gleichzeitige Anwendung von INTELENCE und Efavirenz oder Nevirapin kann eine deutliche Verringerung der Plasmakonzentration von Etravirin und den Verlust der therapeutischen Wirkung von INTELENCE verursachen. Die gleichzeitige Anwendung von INTELENCE und Ralpivirin kann eine Verringerung der Plasmakonzentration von Ralpivirin und den Verlust der therapeutischen Wirkung von Ralpivirin verursachen.	Es wird nicht empfohlen, INTELENCE gleichzeitig mit anderen NNRTIs anzuwenden.
<b>HIV-PIs – Ungeboostert (d. h. ohne gleichzeitige Verabreichung mit niedrig-dosiertem Ritonavir)</b>		
Indinavir	Die gleichzeitige Anwendung von INTELENCE und Indinavir kann eine deutliche Verringerung der Plasmakonzentration von Indinavir und den Verlust der therapeutischen Wirkung von Indinavir verursachen.	Es wird nicht empfohlen, INTELENCE gleichzeitig mit Indinavir anzuwenden.
Nelfinavir	Nicht untersucht. Eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Nelfinavir durch INTELENCE ist zu erwarten.	Es wird nicht empfohlen, INTELENCE gleichzeitig mit Nelfinavir anzuwenden.
<b>HIV-PIs – geboostert (mit niedrig-dosiertem Ritonavir)</b>		
Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg einmal täglich	Atazanavir AUC ↓ 0,86 (0,79–0,93) C <sub>min</sub> ↓ 0,62 (0,55–0,71) C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,89–1,05) Etravirin AUC ↑ 1,30 (1,18–1,44) C <sub>min</sub> ↑ 1,26 (1,12–1,42) C <sub>max</sub> ↑ 1,30 (1,17–1,44)	INTELENCE und Atazanavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich	Darunavir AUC ↔ 1,15 (1,05–1,26) C <sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,90–1,17) C <sub>max</sub> ↔ 1,11 (1,01–1,22) Etravirin AUC ↓ 0,63 (0,54–0,73) C <sub>min</sub> ↓ 0,51 (0,44–0,61) C <sub>max</sub> ↓ 0,68 (0,57–0,82)	INTELENCE und Darunavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden (siehe auch Abschnitt 5.1).
Fosamprenavir/Ritonavir 700/100 mg zweimal täglich	Amprénavir AUC ↑ 1,69 (1,53–1,86) C <sub>min</sub> ↑ 1,77 (1,39–2,25) C <sub>max</sub> ↑ 1,62 (1,47–1,79) Etravirin AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Für Amprénavir/Ritonavir und Fosamprenavir/Ritonavir kann eine Dosisreduktion erforderlich sein, wenn sie gleichzeitig mit INTELENCE angewendet werden. Für diese Dosisreduktion kann die orale Lösung erwogen werden.

Fortsetzung auf Seite 4

# INTELENCE® 200 mg Tabletten

Fortsetzung Tabelle 1

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel Kleinste Fehlerquadrate der Mittleren Raten (90 % KI; 1,00 = keine Wirkung)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
Lopinavir/Ritonavir (Tablette) 400/100 mg zweimal täglich	Lopinavir AUC ↔ 0,87 (0,83–0,92) C <sub>min</sub> ↓ 0,80 (0,73–0,88) C <sub>max</sub> ↔ 0,89 (0,82–0,96) Etravirin AUC ↓ 0,65 (0,59–0,71) C <sub>min</sub> ↓ 0,55 (0,49–0,62) C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,64–0,78)	INTELENCE und Lopinavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Saquinavir/Ritonavir 1.000/100 mg zweimal täglich	Saquinavir AUC ↔ 0,95 (0,64–1,42) C <sub>min</sub> ↓ 0,80 (0,46–1,38) C <sub>max</sub> ↔ 1,00 (0,70–1,42) Etravirin AUC ↓ 0,67 (0,56–0,80) C <sub>min</sub> ↓ 0,71 (0,58–0,87) C <sub>max</sub> ↓ 0,63 (0,53–0,75)	INTELENCE und Saquinavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg zweimal täglich	Tipranavir AUC ↑ 1,18 (1,03–1,36) C <sub>min</sub> ↑ 1,24 (0,96–1,59) C <sub>max</sub> ↑ 1,14 (1,02–1,27) Etravirin AUC ↓ 0,24 (0,18–0,33) C <sub>min</sub> ↓ 0,18 (0,13–0,25) C <sub>max</sub> ↓ 0,29 (0,22–0,40)	Es wird nicht empfohlen, Tipranavir/Ritonavir gleichzeitig mit INTELENCE anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).
CCR5-Antagonisten		
Maraviroc 300 mg zweimal täglich  Maraviroc/Darunavir/ Ritonavir 150/600/100 mg zwei- mal täglich	Maraviroc AUC ↓ 0,47 (0,38–0,58) C <sub>min</sub> ↓ 0,61 (0,53–0,71) C <sub>max</sub> ↓ 0,40 (0,28–0,57) Etravirin AUC ↔ 1,06 (0,99–1,14) C <sub>min</sub> ↔ 1,08 (0,98–1,19) C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,95–1,17) Maraviroc* AUC ↑ 3,10 (2,57–3,74) C <sub>min</sub> ↑ 5,27 (4,51–6,15) C <sub>max</sub> ↑ 1,77 (1,20–2,60) * verglichen mit Maraviroc 150 mg 2 × tgl.	Die empfohlene Dosis für Maraviroc in Kombina- tion mit INTELENCE in Anwesenheit von potenten CYP3A-Inhibitoren (z. B. geboosterte PIs) ist 150 mg 2 × tgl. außer für Fosamprenavir/Ritonavir (Maraviroc-Dosis 300 mg 2 × tgl.). Eine Dosisan- passung für INTELENCE ist nicht erforderlich. (Siehe auch Abschnitt 4.4).
Fusions-Inhibitoren		
Enfuvirtid 90 mg zweimal täglich	Etravirin* AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>0h</sub> ↔ <sup>a</sup> Enfuvirtid-Konzentration nicht untersucht, keine Wechselwirkung zu erwarten. *basierend auf pharmakokinetischen Analysen der Patienten- kollektive	Weder für INTELENCE noch für Enfuvirtid werden Wechselwirkungen erwartet, wenn sie gleichzeitig angewendet werden.

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel Kleinste Fehlerquadrate der Mittleren Raten (90 % KI; 1,00 = keine Wirkung)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
<b>Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren</b>		
Dolutegravir 50 mg einmal täglich	<u>Dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26–0,34) C <sub>min</sub> ↓ 0,12 (0,09–0,16) C <sub>max</sub> ↓ 0,48 (0,43–0,54) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Etravirin hat die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir signifikant gesenkt. Der Effekt von Etravirin auf die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir wurde durch die gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir abgeschwächt und wird durch Atazanavir/Ritonavir voraussichtlich abgeschwächt werden.
Dolutegravir + Darunavir/Ritonavir 50 mg einmal täglich + 600/100 mg zweimal täglich	<u>Dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69–0,81) C <sub>min</sub> ↓ 0,63 (0,52–0,77) C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,78–1,00) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	INTELENCE soll nur zusammen mit Dolutegravir angewendet werden, wenn gleichzeitig Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir angewendet wird. Diese Kombination kann ohne Dosisanpassung angewendet werden.
Dolutegravir + Lopinavir/Ritonavir 50 mg einmal täglich + 400/100 mg zweimal täglich	<u>Dolutegravir</u> AUC ↔ 1,11 (1,02–1,20) C <sub>min</sub> ↑ 1,28 (1,13–1,45) C <sub>max</sub> ↔ 1,07 (1,02–1,13) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	
Raltegravir 400 mg zweimal täglich	<u>Raltegravir</u> AUC ↓ 0,90 (0,68–1,18) C <sub>min</sub> ↓ 0,66 (0,34–1,26) C <sub>max</sub> ↓ 0,89 (0,68–1,15) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,03–1,16) C <sub>min</sub> ↔ 1,17 (1,10–1,26) C <sub>max</sub> ↔ 1,04 (0,97–1,12)	INTELENCE und Raltegravir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin 0,5 mg Einzeldosis	<u>Digoxin</u> AUC ↑ 1,18 (0,90–1,56) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↑ 1,19 (0,96–1,49)	INTELENCE und Digoxin können ohne Dosisanpassungen angewendet werden. Es wird empfohlen, die Digoxinspiegel zu überwachen, wenn Digoxin mit INTELENCE kombiniert wird.
Amiodaron Bepiridil Disopyramid Flecainid Lidocain (systemisch) Mexiletin Propafenon Chinidin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass INTELENCE die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika vermindert.	Vorsicht ist geboten, und falls möglich wird eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen der Antiarrhythmika empfohlen, wenn sie gleichzeitig mit INTELENCE angewendet werden.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Azithromycin	Nicht untersucht. Basierend auf dem biliären Eliminierungsweg von Azithromycin sind keine Wechselwirkungen zwischen Azithromycin und INTELENCE zu erwarten.	INTELENCE und Azithromycin können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich	<u>Clarithromycin</u> AUC ↓ 0,61 (0,53–0,69) C <sub>min</sub> ↓ 0,47 (0,38–0,57) C <sub>max</sub> ↓ 0,66 (0,57–0,77) <u>14-OH-Clarithromycin</u> AUC ↑ 1,21 (1,05–1,39) C <sub>min</sub> ↔ 1,05 (0,90–1,22) C <sub>max</sub> ↑ 1,33 (1,13–1,56) <u>Etravirin</u> AUC ↑ 1,42 (1,34–1,50) C <sub>min</sub> ↑ 1,46 (1,36–1,58) C <sub>max</sub> ↑ 1,46 (1,38–1,56)	Die Clarithromycin-Verfügbarkeit war durch Etravirin vermindert, die Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin jedoch erhöht. Da 14-Hydroxy-Clarithromycin eine verminderte Aktivität gegen den <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC) aufweist, kann die Gesamtaktivität gegen dieses Pathogen verändert sein; deshalb sollten für die Behandlung des MAC Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

Fortsetzung auf Seite 6



# INTELENCE® 200 mg Tabletten

Fortsetzung Tabelle 1

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel Kleinste Fehlerquadrate der Mittleren Raten (90 % KI; 1,00 = keine Wirkung)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
Warfarin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass INTELENCE die Plasmakonzentrationen von Warfarin erhöht.	Es wird empfohlen, die <i>international normalised ratio</i> (INR-Werte) zu überwachen, wenn Warfarin mit INTELENCE kombiniert wird.
<b>ANTIKONVULSIVA</b>		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin die Plasmakonzentrationen von Etravirin vermindern.	Eine Kombination wird nicht empfohlen.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Fluconazol 200 mg einmal morgens	Fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88–1,01) C <sub>min</sub> ↔ 0,91 (0,84–0,98) C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85–1,00) Etravirin AUC ↑ 1,86 (1,73–2,00) C <sub>min</sub> ↑ 2,09 (1,90–2,31) C <sub>max</sub> ↑ 1,75 (1,60–1,91)	INTELENCE und Fluconazol können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Itraconazol Ketoconazol Posaconazol	Nicht untersucht. Posaconazol, ein potenter CYP3A4-Inhibitor, kann die Plasmakonzentrationen von Etravirin erhöhen. Itraconazol und Ketoconazol sind sowohl potente Inhibitoren als auch Substrate von CYP3A4. Die gleichzeitige systemische Anwendung von Itraconazol oder Ketoconazol mit INTELENCE kann die Plasmakonzentrationen von Etravirin erhöhen. Gleichzeitig können die Plasmakonzentrationen von Itraconazol oder Ketoconazol durch INTELENCE vermindert werden.	INTELENCE und diese Antimykotika können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Voriconazol 200 mg zweimal täglich	Voriconazol AUC ↑ 1,14 (0,88–1,47) C <sub>min</sub> ↑ 1,23 (0,87–1,75) C <sub>max</sub> ↓ 0,95 (0,75–1,21) Etravirin AUC ↑ 1,36 (1,25–1,47) C <sub>min</sub> ↑ 1,52 (1,41–1,64) C <sub>max</sub> ↑ 1,26 (1,16–1,38)	INTELENCE und Voriconazol können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
<b>ANTIMALARIAMITTEL</b>		
Artemether/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 Dosen in der Stunde 0, 8, 24, 36, 48 und 60	Artemether AUC ↓ 0,62 (0,48–0,80) C <sub>min</sub> ↓ 0,82 (0,67–1,01) C <sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,55–0,94) Dihydroartemisinin AUC ↓ 0,85 (0,75–0,97) C <sub>min</sub> ↓ 0,83 (0,71–0,97) C <sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,71–0,99) Lumefantrin AUC ↓ 0,87 (0,77–0,98) C <sub>min</sub> ↔ 0,97 (0,83–1,15) C <sub>max</sub> ↔ 1,07 (0,94–1,23) Etravirin AUC ↔ 1,10 (1,06–1,15) C <sub>min</sub> ↔ 1,08 (1,04–1,14) C <sub>max</sub> ↔ 1,11 (1,06–1,17)	Die Verringerung der Verfügbarkeit von Artemether und/oder seines aktiven Metaboliten Dihydroartemisinin kann zu einer verringerten Wirksamkeit gegen Malaria führen. Daher soll eine engmaschige Überwachung des Ansprechens auf die Malariabehandlung gewährleistet sein, wenn INTELENCE zusammen mit Artemether/Lumefantrin angewendet wird. Eine Dosisanpassung für INTELENCE ist nicht erforderlich.
<b>TUBERKULOSTATIKA</b>		
Rifampicin Rifapentin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Rifampicin und Rifapentin die Plasmakonzentrationen von Etravirin verringern. INTELENCE sollte in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor (PI) angewendet werden. Rifampicin ist kontraindiziert in Kombination mit geboosterten PIs.	Eine Kombination wird nicht empfohlen.

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel Kleinste Fehlerquadrate der Mittleren Raten (90 % KI; 1,00 = keine Wirkung)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
Rifabutin 300 mg einmal täglich	In Kombination mit einem geboosterten PI: Bisher wurde keine Interaktionsstudie durchgeführt. Auf historischen Daten basierend, kann bei Etravirin eine verminderte Verfügbarkeit und bei Rifabutin, speziell bei 25-O-Desacetyl-Rifabutin, eine erhöhte Verfügbarkeit erwartet werden. Ohne Kombination mit einem geboosterten PI (liegt außerhalb des empfohlenen Anwendungsgebietes von Etravirin): <u>Rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,75–0,94) C <sub>min</sub> ↓ 0,76 (0,66–0,87) C <sub>max</sub> ↓ 0,90 (0,78–1,03) <u>25-O-Desacetyl-Rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,74–0,92) C <sub>min</sub> ↓ 0,78 (0,70–0,87) C <sub>max</sub> ↓ 0,85 (0,72–1,00) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54–0,74) C <sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,56–0,74) C <sub>max</sub> ↓ 0,63 (0,53–0,74)	Die Kombination von INTELENCE mit einem geboosterten PI und Rifabutin sollte aufgrund des Risikos der Verminderung der Verfügbarkeit von Etravirin und des Risikos der Erhöhung der Verfügbarkeiten von Rifabutin und 25-O-Desacetyl-Rifabutin mit Vorsicht erfolgen. Eine engmaschige Überwachung der virologischen Antwort und Rifabutin-assoziiierter Nebenwirkungen wird empfohlen. Bitte ziehen Sie zur Dosisanpassung von Rifabutin die Produktinformation des entsprechenden geboosterten PI hinzu.
<b>BENZODIAZEPINE</b>		
Diazepam	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Etravirin die Plasmakonzentrationen von Diazepam erhöht.	Für Diazepam sollten Alternativen in Erwägung gezogen werden.
<b>KORTIKOSTEROIDE</b>		
Dexamethason (systemisch)	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Dexamethason die Plasmakonzentration von Etravirin vermindert.	Die Anwendung von systemischem Dexamethason muss mit Vorsicht erfolgen, oder es müssen Alternativen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Langzeitanwendung.
<b>ÖSTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA</b>		
Ethinylestradiol 0,035 mg einmal täglich Norethisteron 1 mg einmal täglich	<u>Ethinylestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13–1,31) C <sub>min</sub> ↔ 1,09 (1,01–1,18) C <sub>max</sub> ↑ 1,33 (1,21–1,46) <u>Norethisteron</u> AUC ↔ 0,95 (0,90–0,99) C <sub>min</sub> ↓ 0,78 (0,68–0,90) C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,98–1,12) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Die Kombination von östrogen- und/oder progesteronhaltigen Kontrazeptiva und INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen erfolgen.
<b>DIREKT WIRKENDE HEPATITIS-C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL</b>		
Ribavirin	Nicht untersucht, jedoch sind, basierend auf dem renalen Eliminationsweg von Ribavirin, keine Wechselwirkungen zu erwarten.	Die Kombination von INTELENCE und Ribavirin kann ohne Dosisanpassungen erfolgen.
Boceprevir Boceprevir 800 mg dreimal täglich + Etravirin 200 mg alle 12 Stunden	<u>Boceprevir</u> AUC ↑ 1,10 (0,94–1,28) C <sub>max</sub> ↑ 1,10 (0,94–1,29) C <sub>min</sub> ↓ 0,88 (0,66–1,17) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,77 (0,66–0,91) C <sub>max</sub> ↓ 0,76 (0,68–0,85) C <sub>min</sub> ↓ 0,71 (0,54–0,95)	Die klinische Bedeutung der Reduktionen der pharmakokinetischen Parameter von Etravirin und der C <sub>min</sub> von Boceprevir im Rahmen der Kombinationstherapie mit antiretroviralen HIV-Arzneimitteln, die auch die Pharmakokinetik von Etravirin und/oder Boceprevir beeinflussen, wurde nicht direkt erfasst. Eine verstärkte klinische und labormedizinische Überwachung der HIV- und HCV-Suppression wird empfohlen.
Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden	<u>Telaprevir</u> AUC ↓ 0,84 (0,71–0,98) C <sub>max</sub> ↓ 0,90 (0,79–1,02) C <sub>min</sub> ↓ 0,75 (0,61–0,92) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 0,94 (0,85–1,04) C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,84–1,03) C <sub>min</sub> ↔ 0,97 (0,86–1,10)	Die Kombination von INTELENCE und Telaprevir kann ohne Dosisanpassungen erfolgen.

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 1

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel Kleinste Fehlerquadrate der Mittleren Raten (90 % KI; 1,00 = keine Wirkung)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
<b>PFLANZLICHE PRODUKTE</b>		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Etravirin vermindert.	Eine Kombination wird nicht empfohlen.
<b>HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER</b>		
Atorvastatin 40 mg einmal täglich	Atorvastatin AUC ↓ 0,63 (0,58–0,68) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↑ 1,04 (0,84–1,30) 2-OH-Atorvastatin AUC ↑ 1,27 (1,19–1,36) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↑ 1,76 (1,60–1,94) Etravirin AUC ↔ 1,02 (0,97–1,07) C <sub>min</sub> ↔ 1,10 (1,02–1,19) C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,93–1,02)	Die Kombination von INTELENCE und Atorvastatin kann ohne Dosisanpassung erfolgen. Es könnte jedoch erforderlich sein, dass die Atorvastatin-Dosis auf Grundlage des klinischen Ansprechens geändert werden muss.
Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen zwischen Pravastatin und INTELENCE erwartet. Lovastatin, Rosuvastatin und Simvastatin sind CYP3A4-Substrate, und eine Anwendung zusammen mit INTELENCE kann zu niedrigeren Plasmakonzentrationen des jeweiligen HMG-CoA-Reduktase-Hemmers führen. Fluvastatin und Rosuvastatin werden durch CYP2C9 metabolisiert, und eine Anwendung zusammen mit INTELENCE kann zu höheren Plasmakonzentrationen des jeweiligen HMG-CoA-Reduktase-Hemmers führen.	Dosisanpassungen für diese HMG-CoA-Reduktase-Hemmer können erforderlich sein.
<b>H<sub>2</sub>-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
Ranitidin 150 mg zweimal täglich	Etravirin AUC ↓ 0,86 (0,76–0,97) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↓ 0,94 (0,75–1,17)	INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen gleichzeitig mit H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten angewendet werden.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Etravirin die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus vermindert.	Eine gleichzeitige Anwendung mit systemischen Immunsuppressiva sollte mit Vorsicht erfolgen, weil die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus bei gleichzeitiger Anwendung von INTELENCE beeinflusst werden können.
<b>NARKOTIKA</b>		
Methadon Individuelle Dosierung von 60 mg bis 130 mg einmal täglich	R(-) Methadon AUC ↔ 1,06 (0,99–1,13) C <sub>min</sub> ↔ 1,10 (1,02–1,19) C <sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,96–1,09) S(+) Methadon AUC ↔ 0,89 (0,82–0,96) C <sub>min</sub> ↔ 0,89 (0,81–0,98) C <sub>max</sub> ↔ 0,89 (0,83–0,97) Etravirin AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Basierend auf den klinischen Befunden waren keine Veränderungen der Methadondosis während oder nach der Phase der gleichzeitigen Anwendung von INTELENCE erforderlich.
<b>PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) HEMMER</b>		
Sildenafil 50 mg Einzeldosis Tadalafil Vardenafil	Sildenafil AUC ↓ 0,43 (0,36–0,51) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↓ 0,55 (0,40–0,75) N-Desmethyl-Sildenafil AUC ↓ 0,59 (0,52–0,68) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,59–0,96)	Um die erwünschte klinische Wirkung zu erreichen, kann die gleichzeitige Anwendung von PDE-5-Hemmern und INTELENCE eine Dosisanpassung des PDE-5-Hemmers erfordern.

Fortsetzung auf Seite 9



Fortsetzung Tabelle 1

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel Kleinste Fehlerquadrate der Mittleren Raten (90 % KI; 1,00 = keine Wirkung)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
<b>THROMBOZYTEN-AGGREGATIONSHEMMER</b>		
Clopidogrel	<i>In-vitro</i> -Daten zeigen, dass Etravirin CYP2C19 inhibiert. Es ist deshalb möglich, dass Etravirin durch die Inhibition von CYP2C19 <i>in vivo</i> die Metabolisierung von Clopidogrel zu seinem aktiven Metaboliten hemmt. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung wurde bisher nicht nachgewiesen.	Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, von einer gleichzeitigen Anwendung von Etravirin und Clopidogrel abzusehen.
<b>PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN</b>		
Omeprazol 40 mg einmal täglich	Etravirin AUC ↑ 1,41 (1,22 – 1,62) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↑ 1,17 (0,96 – 1,43)	INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen gleichzeitig mit Protonenpumpen-Inhibitoren angewendet werden.
<b>SELEKTIVE SEROTONIN-REUPTAKE-INHIBITOREN (SSRIs)</b>		
Paroxetin 20 mg einmal täglich	Paroxetin AUC ↔ 1,03 (0,90 – 1,18) C <sub>min</sub> ↓ 0,87 (0,75 – 1,02) C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,95 – 1,20) Etravirin AUC ↔ 1,01 (0,93 – 1,10) C <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,98 – 1,17) C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,96 – 1,15)	INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen zusammen mit Paroxetin angewendet werden.

<sup>a</sup> Vergleich basiert auf historischen Kontrollen.

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

Reduktion des Risikos einer vertikalen HIV-Übertragung auf das Neugeborene entschieden wird, sollten grundsätzlich die tierexperimentellen Daten sowie die klinische Erfahrung bei Schwangeren berücksichtigt werden, um die Sicherheit für den Fetus zu charakterisieren.

Bei trächtigen Ratten wurde eine diaplazentare Übertragung beobachtet. Es ist jedoch nicht bekannt, ob eine diaplazentare Übertragung von INTELENCE auch bei schwangeren Frauen auftritt. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf tierexperimentellen Daten ist ein Fehlbildungsrisiko bei Menschen unwahrscheinlich. Die klinischen Daten geben keinen Anlass zu Sicherheitsbedenken, sind aber sehr begrenzt.

**Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Etravirin in die Muttermilch übertritt. Um eine HIV-Übertragung zu vermeiden, wird grundsätzlich empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Babies unter keinen Umständen stillen sollen.

**Fertilität**

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

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

INTELENCE hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrs-

tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nebenwirkungen wie Somnolenz und Schwindel wurden bei mit INTELENCE behandelten Patienten mit ähnlichen Inzidenzen beobachtet wie unter Placebo (siehe Abschnitt 4.8). Es gibt keinen Hinweis, dass INTELENCE die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen verändert. Das Nebenwirkungsprofil sollte jedoch berücksichtigt werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Die Beurteilung der Sicherheit basiert auf allen Daten von 1.203 Patienten aus den placebokontrollierten Phase-III-Studien DUET-1 und DUET-2 an antiretroviral behandelungserfahrenen HIV-1-infizierten, erwachsenen Patienten, von denen 599 INTELENCE (200 mg 2 × tgl.) erhielten (siehe Abschnitt 5.1). In diesen gepoolten Studien betrug die mediane Exposition der Patienten im INTELENCE-Arm 52,3 Wochen.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen aller Schweregrade, die in den Phase-III-Studien auftraten (Inzidenz ≥ 10 % im INTELENCE-Arm), waren Hautausschlag (19,2 % im INTELENCE-Arm versus 10,9 % im Placebo-Arm), Diarrhö (18,0 % im INTELENCE-Arm versus 23,5 % im Placebo-Arm), Übelkeit (14,9 % im INTELENCE-Arm versus 12,7 % im Placebo-Arm) und Kopfschmerz (10,9 % im INTELENCE-Arm versus 12,7 % im Placebo-Arm). Die Abbruchrate aufgrund jeglicher Nebenwirkung betrug 7,2 % bei Patienten, die INTELENCE erhielten und 5,6 % bei Patienten, die Placebo erhielten. Die häufigste Nebenwirkung, die zu einem Abbruch führte, war Hautausschlag

(2,2 % im INTELENCE-Arm versus 0 % im Placebo-Arm).

Der Hautausschlag war am häufigsten leicht bis mäßig, im Allgemeinen makular bis makulopapulär oder erythematös, trat meistens in der zweiten Woche der Therapie auf und war nach Woche 4 selten. Der Hautausschlag war meistens selbstbegrenzend und klang im Allgemeinen innerhalb 1–2 Wochen bei fortgeführter Therapie ab (siehe Abschnitt 4.4). Im INTELENCE-Arm der DUET-Studien war die Inzidenz von Hautausschlag bei Frauen höher als bei Männern (Hautausschlag ≥ Grad 2 wurde bei 9/60 [15,0 %] Frauen und bei 51/539 [9,5 %] Männern berichtet; ein Abbruch wegen Hautausschlag wurde bei 3/60 [5,0 %] Frauen und bei 10/539 [1,9 %] Männern berichtet) (siehe Abschnitt 4.4). Es gab keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich Schweregrad oder Therapieabbruch aufgrund von Hautausschlag. Die klinischen Daten sind begrenzt, und bei Patienten mit einer Anamnese von NNRTI-bedingten Hautreaktionen kann ein erhöhtes Risiko für Hautreaktionen nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von mäßiger oder stärkerer Ausprägung (≥ Grad 2), die bei mit INTELENCE behandelten Patienten auftraten, sind in Tabelle 2 auf Seite 10 zusammengefasst (Basistherapie ist als „BR“ markiert). Als Nebenwirkungen bewertete Laborwert-Anomalien sind in einem Abschnitt unter Tabelle 2 aufgenommen. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind

definiert als sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) und gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ). Seltene und sehr seltene Nebenwirkungen können aufgrund der Anzahl der Patienten, die in den DUET-Studien eingeschlossen waren, nicht nachgewiesen werden.

Zusätzliche Nebenwirkungen von zumindest mäßiger Intensität, die in anderen Studien beobachtet wurden, waren erworbene Lipodystrophie, angioneurotisches Ödem, Erythema multiforme und hämorrhagischer Apoplex, wovon jede von nicht mehr als 0,5 % der Patienten berichtet wurde. Während der klinischen Entwicklung von INTELENCE wurde selten ( $< 0,1\%$ ) über ein Stevens-Johnsons-Syndrom und sehr selten ( $< 0,01\%$ ) über eine toxische epidermale Nekrolyse berichtet.

#### Laborwert-Anomalien

Während der Behandlung auftretende klinische Laborwert-Anomalien (Grad 3 oder 4), die als Nebenwirkungen bewertet wurden, und die von jeweils  $\geq 2\%$  der Patienten im INTELENCE-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm berichtet wurden, waren Anstiege der Amylase (8,9 % vs. 9,4 %), Kreatinin (2,0 % vs. 1,7 %), Lipase (3,4 % vs. 2,6 %), Gesamtcholesterin (8,1 % vs. 5,3 %), Low-Density-Lipoprotein (LDL) (7,2 % vs. 6,6 %), Triglyzeride (9,2 % vs. 5,8 %), Glucose (3,5 % vs. 2,4 %), Alanin-Aminotransferase (ALT) (3,7 % vs. 2,0 %), Aspartat-Aminotransferase (AST) (3,2 % vs. 2,0 %) sowie Abfall der Neutrophilen (5,0 % vs. 7,4 %) und Anzahl der weißen Blutkörperchen (2,0 % vs. 4,3 %).

#### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

##### Lipodystrophie

Eine antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-infizierten Patienten in Verbindung gebracht, einschließlich des Verlusts von subkutanem Fettgewebe in peripheren Körperpartien und im Gesicht, vermehrter intraabdominaler und viszeraler Fetteinlagerung, Brustvergrößerung und Bildung eines dorsozervikalen Fettpolsters („Stiernacken“) (siehe Abschnitt 4.4).

##### Immunrekonstitutionssyndrom

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

##### Osteonekrose

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

Tabelle 2: DUET-1- und DUET-2-Studien

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeits-Kategorie	Nebenwirkungen (INTELENCE + BR versus Placebo + BR)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	häufig	Thrombozytopenie (1,3 % vs. 1,5 %), Anämie (4,0 % vs. 3,8 %)
Erkrankungen des Immunsystems	gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom (0,2 % vs. 0,3 %), Arzneimittelüberempfindlichkeit (0,8 % vs. 1,2 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig	Diabetes mellitus (1,3 % vs. 0,2 %), Hyperglykämie (1,5 % vs. 0,7 %), Hypercholesterinämie (4,3 % vs. 3,6 %), Hypertriglyzeridämie (6,3 % vs. 4,3 %), Hyperlipidämie (2,5 % vs. 1,3 %)
	gelegentlich	Anorexie (0,8 % vs. 1,5 %), Dyslipidämie (0,8 % vs. 0,3 %)
Psychiatrische Erkrankungen	häufig	Angustzustände (1,7 % vs. 2,6 %), Schlaflosigkeit (2,7 % vs. 2,8 %)
	gelegentlich	Verwirrheitszustände (0,2 % vs. 0,2 %), Desorientiertheit (0,2 % vs. 0,3 %), Alpträume (0,2 % vs. 0,2 %), Schlafstörungen (0,5 % vs. 0,5 %), Nervosität (0,2 % vs. 0,3 %), anomale Träume (0,2 % vs. 0,2 %)
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	periphere Neuropathie (3,8 % vs. 2,0 %), Kopfschmerz (3,0 % vs. 4,5 %)
	gelegentlich	Krampfanfall (0,5 % vs. 0,7 %), Synkope (0,3 % vs. 0,3 %), Amnesie (0,3 % vs. 0,5 %), Tremor (0,2 % vs. 0,3 %), Somnolenz (0,7 % vs. 0,5 %), Parästhesie (0,7 % vs. 0,7 %), Hypästhesie (0,5 % vs. 0,2 %), Hypersomnie (0,2 % vs. 0 %), Aufmerksamkeitsstörung (0,2 % vs. 0,2 %)
Augenerkrankungen	gelegentlich	Verschwommenes Sehen (0,7 % vs. 0 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	gelegentlich	Schwindel (0,2 % vs. 0,5 %)
Herzkrankungen	häufig	Myokardinfarkt (1,3 % vs. 0,3 %)
	gelegentlich	Vorhofflimmern (0,2 % vs. 0,2 %), Angina pectoris (0,5 % vs. 0,3 %)
Gefäßerkrankungen	häufig	Hypertonie (3,2 % vs. 2,5 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	gelegentlich	Bronchospasmus (0,2 % vs. 0 %), Belastungs-Dyspnoe (0,5 % vs. 0,5 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	gastroösophageale Reflux-Krankheit (1,8 % vs. 1,0 %), Diarrhö (7,0 % vs. 11,3 %), Erbrechen (2,8 % vs. 2,8 %), Übelkeit (5,2 % vs. 4,8 %), Bauchschmerzen (3,5 % vs. 3,1 %), Blähungen (1,5 % vs. 1,0 %), Gastritis (1,5 % vs. 1,0 %)
	gelegentlich	Pankreatitis (0,7 % vs. 0,3 %), Hämatemesis (0,2 % vs. 0 %), Stomatitis (0,2 % vs. 0,2 %), Obstipation (0,3 % vs. 0,5 %), aufgetriebenes Abdomen (0,7 % vs. 1,0 %), Mundtrockenheit (0,3 % vs. 0 %), Würgereiz (0,2 % vs. 0 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	gelegentlich	Hepatitis (0,2 % vs. 0,3 %), Steatosis hepatis (0,3 % vs. 0 %), zytolytische Hepatitis (0,3 % vs. 0 %), Hepatomegalie (0,5 % vs. 0,2 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig	Hautausschlag (10,0 % vs. 3,5 %)
	häufig	Lipohypertrophie (1,0 % vs. 0,3 %), Nachtschweiß (1,0 % vs. 1,0 %)
	gelegentlich	Gesichtsschwellung (0,3 % vs. 0 %), Hyperhidrose (0,5 % vs. 0,2 %), Prurigo (0,7 % vs. 0,5 %), trockene Haut (0,3 % vs. 0,2 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	häufig	Niereninsuffizienz (2,7 % vs. 2,0 %)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	gelegentlich	Gynäkomastie (0,2 % vs. 0 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Fatigue (3,5 % vs. 4,6 %)
	gelegentlich	Trägheit (0,2 % vs. 0 %)

## Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 bis unter 18 Jahren)

Die Bewertung der Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen basiert auf der 48-Wochen-Analyse der einarmigen Phase-II-Studie PIANO, in der 101 antiretroviral vorbehandelte, HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren und mit mindestens 16 kg Körpergewicht, INTELENCE in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen war bei pädiatrischen Patienten und bei Erwachsenen vergleichbar. Hautausschlag wurde bei weiblichen Patienten häufiger als bei männlichen Patienten berichtet (Hautausschlag  $\geq$  Grad 2 wurde bei 13/64 [20,3%] Frauen gegenüber 2/37 [5,4%] Männern berichtet; ein Abbruch wegen Hautausschlag wurde bei 4/64 [6,3%] Frauen gegenüber 0/37 [0%] Männern berichtet) (siehe Abschnitt 4.4). Der Hautausschlag war am häufigsten leicht bis mäßig, vom makulopapulösen Typ und trat meistens in der zweiten Woche der Therapie auf. Der Hautausschlag war zumeist selbstlimitierend und klang im Allgemeinen innerhalb 1 Woche bei fortgeführter Therapie ab.

## Andere spezielle Patientengruppen

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

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

## Nebenwirkungen nach Markteinführung von INTELENCE

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich DRESS wurden mit INTELENCE berichtet. Diese Überempfindlichkeitsreaktionen waren durch Ausschlag, Fieber und manchmal Organbeteiligung (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, schweren Ausschlag oder Ausschlag begleitet von Fieber, allgemeinem Unwohlsein, Fatigue, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Bläschen, Läsionen im Mundbereich, Konjunktivitis, Hepatitis und Eosinophilie) charakterisiert (siehe Abschnitt 4.4).

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## 4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zur symptomatischen Überdosierung mit INTELENCE vor, aber vermutlich gehören die häufigsten Nebenwirkungen von INTELENCE, wie Hautausschlag, Diarrhö, Übelkeit und Kopfschmerz,

zu den üblicherweise beobachteten Symptomen. Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit INTELENCE. Die Behandlung einer Überdosierung mit INTELENCE besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und der Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Bei entsprechender Indikation kann eine Eliminierung des nicht resorbierten Wirkstoffs durch Erbrechen erreicht werden. Des Weiteren kann auch Aktivkohle gegeben werden, um die Entfernung des nicht resorbierten Wirkstoffs zu unterstützen. Da Etravirin in hohem Maße proteingebunden vorliegt, erscheint es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Dialyse erheblich eliminiert wird.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

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

#### Antivirale Aktivität *in vitro*

Etravirin weist mit medianen  $EC_{50}$ -Werten im Bereich von 0,9 bis 5,5 nM eine Wirkung gegen den Wildtyp HIV-1 bei T-Zell-Linien und primären Zellen auf. Etravirin zeigt eine Wirkung gegen die HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, E, F und G) und primäre Isolate der HIV-1-Gruppe O mit  $EC_{50}$ -Werten von 0,3 bis 1,7 nM bzw. 11,5 bis 21,7 nM. Obwohl Etravirin *in vitro* eine Wirkung gegen den HIV-2-Wildtyp mit medianen  $EC_{50}$ -Werten von 5,7 bis 7,2  $\mu$ M zeigt, wird die Behandlung einer HIV-2-Infektion mit Etravirin aufgrund fehlender klinischer Daten nicht empfohlen. Etravirin behält seine Wirksamkeit gegen virale HIV-1-Stämme bei, die gegen Nukleosidale Reverse-Transkriptase- und/oder Protease-Inhibitoren resistent sind. Zusätzlich zeigt Etravirin einen  $EC_{50}$ -Fold-Change (FC)  $\leq 3$  bei 60% von 6.171 NNRTI-resistenten klinischen Isolaten.

#### Resistenz

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

einer antiretroviralen Kombinationstherapie ohne einen geboosterten Protease-Inhibitor niedriger sein.

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

#### Kreuzresistenz

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### **Therapieerfahrene erwachsene Patienten**

#### **Pivotal Studien**

Die Evidenz für die Wirksamkeit von INTELENCE basiert auf den 48-Wochen-Daten aus den beiden Phase-III-Studien DUET-1 und DUET-2. Das Studiendesign dieser Studien war identisch, und in beiden Studien wurde eine ähnliche Wirksamkeit von INTELENCE gesehen. Die in Tabelle 3 auf Seite 12 aufgeführten Ergebnisse sind gepoolte Daten der beiden Studien.

#### Studienmerkmale

- Design: randomisiert (1:1), doppelblind, placebokontrolliert.
- Behandlung: INTELENCE vs. Placebo, zusätzlich zu einer Basistherapie, einschließlich Darunavir/Ritonavir (DRV/r), durch den Prüfarzt gewählte N(t)RTIs und optional Enfuvirtid (ENF).
- Haupteinschlusskriterien:
  - HIV-1-Plasma-Viruslast  $> 5.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml beim Screening
  - 1 oder mehrere NNRTI-Resistenz-assoziierte Mutationen (RAMs) beim Screening oder nach vorheriger genotypischer Analyse (d.h. archivierte Resistenz)
  - 3 oder mehrere primäre PI-Mutationen beim Screening
  - stabile antiretrovirale Therapie seit mindestens 8 Wochen.
- Stratifizierung: Die Randomisierung wurde entsprechend der beabsichtigten Anwendung von ENF in der BR, der vorherigen Anwendung von Darunavir und der Viruslast beim Screening stratifiziert.
- Das virologische Ansprechen wurde als das Erreichen einer bestätigten, nicht nachweisbaren Viruslast ( $< 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml) definiert.

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

# INTELENCE® 200 mg Tabletten

## Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse

**Tabelle 3: Gepoolte 48-Wochen-Daten aus DUET-1 und DUET-2**

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

<sup>a</sup> Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus (TLOVR = Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens).

<sup>b</sup> Non-completer wird als „Versager“ gewertet (NC = F).

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

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

<sup>e</sup> Konfidenzintervall um den beobachteten Unterschied zwischen Ansprechraten; p-Wert = 0,0408.

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

**Tabelle 4: Gepoolte Daten aus DUET-1 und DUET-2**

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

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

*de novo* (p = 0,0199) angewendet wurde oder nicht (p  $< 0,0001$ ). Die Ergebnisse der Analyse (Daten von Woche 48) bezüglich des ENF-Stratum sind in Tabelle 3 aufgeführt.

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

Eine Subgruppen-Analyse des virologischen Ansprechens (definiert als eine Viruslast von  $< 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml) in Woche 48 bezüglich Ausgangs-Viruslast und Ausgangs-CD4-Zellzahl (gepoolte DUET-Daten) ist in Tabelle 4 dargestellt.

### Baseline-Genotyp oder -Phänotyp und virologische Verlaufsanalysen

In DUET-1 und DUET-2 war das Vorliegen von 3 oder mehr unter den folgenden Mutationen V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A und G190S (INTELENCE-RAMs) bei Baseline mit einem verminderten virologischen Ansprechen auf INTELENCE assoziiert (siehe Tabelle 5 auf Seite 13). Diese individuellen Mutationen traten in Gegenwart anderer NNRTI-RAMs auf. V179F trat niemals ohne Y181C auf.

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

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

Daten aus den DUET-Studien lassen vermuten, dass der Baseline-EC<sub>50</sub>-Fold-Change (FC) von Etravirin ein prädiktiver Faktor für das virologische Ergebnis war, mit allmählich abnehmenden Ansprechraten, die über FC 3 und FC 13 beobachtet wurden.

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

### Explorativer direkter Vergleich mit Protease-Inhibitoren bei Protease-Inhibitor-naïven Patienten (Studie TMC125-C227)

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

In Woche 12 war das virologische Ansprechen im PI-Kontrollarm größer ( $-2,2$  log<sub>10</sub> Kopien/ml im Vergleich zum Ausgangswert; N = 53) als im INTELENCE-Arm ( $-1,4$  log<sub>10</sub> Kopien/ml im Vergleich zum Ausgangswert;



**Tabelle 5: Anteile der Patienten mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml in Woche 48 nach der Ausgangszahl von INTELENCE-RAMs bei Patienten, die nicht aufgrund von viralem Versagen aus den gepoolten DUET-1- und DUET-2-Studien ausgeschlossen wurden**

Ausgangszahl der INTELENCE-RAMs*	Etravirin-Arme N = 549	
	Erneut verabreichtes/ nicht verabreichtes ENF	De-novo-ENF
Alle Bereiche	63,3 % (254/401)	78,4 % (109/139)
0	74,1 % (117/158)	91,3 % (42/46)
1	61,3 % (73/119)	80,4 % (41/51)
2	64,1 % (41/64)	66,7 % (18/27)
≥ 3	38,3 % (23/60)	53,3 % (8/15)
	Placebo-Arme N = 569	
Alle Bereiche	37,1 % (147/396)	64,1 % (93/145)

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

N = 40). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant.

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

#### Kinder und Jugendliche

#### Therapieerfahrene pädiatrische Patienten (im Alter von 6 bis unter 18 Jahren)

PIANO ist eine einarmige Phase-II-Studie, die die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von INTELENCE

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

Der mediane Ausgangswert der Plasma-HIV-1-RNA betrug 3,9 log<sub>10</sub> Kopien/ml, und die mediane Ausgangs-CD4-Zellzahl betrug 385 × 10<sup>6</sup> Zellen/l.

Siehe Tabelle 6

In Woche 48 hatten 53,5 % aller pädiatrischen Patienten eine bestätigte, nicht nachweisbare Viruslast von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml nach dem TLOVR-Algorithmus. Der Anteil der pädiatrischen Patienten mit < 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml betrug 63,4 %. Die mittlere Veränderung der Plasma-HIV-1-RNA in Woche 48 im Vergleich zum Ausgangswert betrug -1,53 log<sub>10</sub> Kopien/ml, und die mittlere CD4-Zellzahl stieg im Vergleich zum Ausgangswert um 156 × 10<sup>6</sup> Zellen/l.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für INTELENCE eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus entsprechend dem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept (PIP) im zugelassenen Anwendungsgebiet gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

#### Schwangerschaft und postpartale Phase

In einer Studie mit 15 Schwangeren wurde während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft sowie in der postpartalen Phase die Einnahme von INTELENCE (200 mg 2 × tägl.) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln untersucht; es zeigte sich, dass während der Schwangerschaft im Vergleich zur postpartalen Phase die Etravirin-Gesamtexposition im Allgemeinen höher war und dass dies für ungebundenes Etravirin geringer ausgeprägt war (siehe Abschnitt 5.2). In dieser Studie wurden keine neuen klinisch relevanten Sicherheitsaspekte bei Müttern und Neugeborenen gefunden.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Etravirin wurden an gesunden erwach-

**Tabelle 6: Virologisches Ansprechen (ITT – TLOVR), Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für die log<sub>10</sub>-Viruslast (NC = F) und für den CD4-Zellanteil (in Prozent) und die Zellzahl (NC = F) in Woche 24 in Studie TMC125-C213 und die gepoolten DUET-Studien**

Studie Alter beim Screening Behandlungsgruppe	TMC125-C213 6 bis < 12 Jahre ETR N = 41	TMC125-C213 12 bis < 18 Jahre ETR N = 60	TMC125-C213 6 bis < 18 Jahre ETR N = 101	Gepoolte DUET-Studien ≥ 18 Jahre ETR N = 599
Virologische Parameter				
Viruslast < 50 Kopien/ml in Woche 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Viruslast < 400 Kopien/ml in Woche 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
≥ 1 log <sub>10</sub> Abfall gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für die log <sub>10</sub> -Viruslast (Kopien/ml) in Woche 24, Mittelwert (SE) und Median (Bereich)	-1,62 (0,21) -1,68 (-4,3; 0,9)	-1,44 (0,17) -1,68 (-4,0; 0,7)	-1,51 (0,13) -1,68 (-4,3; 0,9)	-2,37 (0,05) -2,78 (-4,6; 1,4)
Immunologische Parameter				
Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für die CD4-Zellzahl (× 10 <sup>6</sup> Zellen/l), Mittelwert (SE) und Median (Bereich)	125 (33,0) 124 (-410; 718)	104 (17,5) 81 (-243; 472)	112 (16,9) 108 (-410; 718)	83,5 (3,64) 77,5 (-331; 517)
Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für den CD4-Zellanteil in Prozent, Median (Bereich)	4 % (-9; 20)	3 % (-4; 14)	4 % (-9; 20)	3 % (-7; 23)

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



**Tabelle 7: Geschätzte Populations-Pharmakokinetik von Etravirin 200 mg 2 × tgl. bei HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten (integrierte Daten aus Phase-III-Studien in Woche 48)\***

Parameter	Etravirin 200 mg 2 × tgl. N = 575
AUC <sub>12h</sub> (ng · h/ml)	
Geometrisches Mittel ± Standardabweichung	4.522 ± 4.710
Median (Bereich)	4.380 (458 – 59.084)
C <sub>0h</sub> (ng/ml)	
Geometrisches Mittel ± Standardabweichung	297 ± 391
Median (Bereich)	298 (2 – 4.852)

\* Alle in den klinischen Phase-III-Studien eingeschlossenen HIV-1-infizierten Patienten erhielten Darunavir/Ritonavir 600/100 mg 2 × tgl. als Teil ihrer Basistherapie. Daher berücksichtigen die in der Tabelle angegebenen Schätzungen der pharmakokinetischen Parameter die Reduktionen der pharmakokinetischen Parameter von Etravirin, wenn INTELENCE mit Darunavir/Ritonavir kombiniert wird.

Hinweis: Die mediane Proteinbindung der EC<sub>50</sub> adjustiert für MT4-Zellen, die mit HIV-1/IIIB infiziert waren, betrug *in vitro* = 4 ng/ml.

**Tabelle 8: Populations-Pharmakokinetische Schätzungen von Etravirin (Kombination aller Dosierungen) bei antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren (PIANO 48-Wochen-Analyse)**

Parameter	N = 101
AUC <sub>12h</sub> (ng · h/ml)	
Geometrisches Mittel ± Standardabweichung	3.729 ± 4.305
Median (Bereich)	4.560 (62 – 28.865)
C <sub>0h</sub> (ng/ml)	
Geometrisches Mittel ± Standardabweichung	205 ± 342
Median (Bereich)	287 (2 – 2.276)

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

Siehe Tabelle 7 auf Seite 14

#### Resorption

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

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

#### Einfluss von Nahrung auf die Resorption

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

#### Verteilung

Etravirin ist *in vitro* zu ungefähr 99,9 % an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin (99,6 %) und  $\alpha$ 1-saures Glyko-

protein (97,66 % – 99,02 %). Die Verteilung von Etravirin in andere Kompartimente als das Plasma (z. B. zerebrospinale Flüssigkeit, Genitaltraktsekretionen) wurde beim Menschen nicht untersucht.

#### Biotransformation

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

#### Elimination

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

#### Besondere Patientengruppen

##### Pädiatrische Patienten (im Alter von 6 bis unter 18 Jahren)

Die Pharmakokinetik von Etravirin bei 101 antiretroviral vorbehandelten, HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren und mit mindestens 16 kg Körpergewicht zeigte, dass die gewichtsbasierten Dosierungen entsprechend 5,2 mg/kg 2 × tgl. zu einer Etravirin-Exposition führten, die vergleichbar mit der von Erwachsenen war, die INTELENCE 200 mg 2 × tgl. erhielten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die populations-pharmakokinetischen Schätzungen für die Etravirin AUC<sub>12h</sub> und C<sub>0h</sub> sind in der Tabelle 8 zusammengefasst.

zierten pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren und mit mindestens 16 kg Körpergewicht zeigte, dass die gewichtsbasierten Dosierungen entsprechend 5,2 mg/kg 2 × tgl. zu einer Etravirin-Exposition führten, die vergleichbar mit der von Erwachsenen war, die INTELENCE 200 mg 2 × tgl. erhielten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die populations-pharmakokinetischen Schätzungen für die Etravirin AUC<sub>12h</sub> und C<sub>0h</sub> sind in der Tabelle 8 zusammengefasst.

##### Pädiatrische Patienten (unter 6 Jahren)

Die Pharmakokinetik von Etravirin bei pädiatrischen Patienten unter 6 Jahren wird derzeit untersucht. Es gibt zurzeit keine ausreichenden Daten für eine Dosisempfehlung bei pädiatrischen Patienten unter 6 Jahren oder weniger als 16 kg Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.2).

##### Ältere Patienten

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

##### Geschlecht

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

##### Ethnische Zugehörigkeit

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

##### Leberfunktionsstörung

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

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

Populationspezifische Analysen der Pharmakokinetik in den DUET-1- und DUET-2-Studien zeigten eine reduzierte Clearance von INTELENCE bei HIV-1-infizierten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Infektion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

tis-C-Virus-Koinfektion (was möglicherweise zu einer erhöhten Exposition und einer Änderung des Sicherheitsprofils führen könnte). Angesichts der begrenzten Daten, die zu Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder -C-Koinfektion verfügbar sind, ist besondere Vorsicht geboten, wenn INTELENCE bei diesen Patienten angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

## Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Etravirin wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Aus den Ergebnissen einer Massenbilanz-Studie mit radioaktivem <sup>14</sup>C-Etravirin geht hervor, dass < 1,2 % der verabreichten Dosis von Etravirin mit dem Urin ausgeschieden wird. Es wurde kein unveränderter Wirkstoff im Urin nachgewiesen, so dass zu erwarten ist, dass der Einfluss einer Nierenfunktionsstörung auf die Elimination von Etravirin minimal ist. Da Etravirin in hohem Maße proteingebunden vorliegt, erscheint es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse erheblich eliminiert wird (siehe Abschnitt 4.2).

## Schwangerschaft und postpartale Phase

In Studie TMC114HIV3015 wurde Etravirin 200 mg 2 × tägl. in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei 15 Schwangeren während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft sowie in der postpartalen Phase untersucht. Die Exposition gegenüber dem Gesamt-Etravirin war nach der Einnahme von Etravirin 200 mg 2 × tägl. als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes im Allgemeinen höher während der Schwangerschaft im Vergleich zur postpartalen Phase (siehe Tabelle 9). Die Unterschiede waren für die Exposition gegenüber ungebundenem Etravirin weniger stark ausgeprägt.

Bei Frauen, die Etravirin 200 mg 2 × tägl. erhielten, wurden während der Schwangerschaft höhere Mittelwerte für  $C_{\max}$ ,  $AUC_{12h}$  bzw.  $C_{\min}$  im Vergleich zur postpartalen Phase beobachtet. Die Mittelwerte dieser Parameter waren während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft vergleichbar.

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

1,1-, 1,4- bzw. 1,2-mal höher lagen als in der postpartalen Phase.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle, toxikologische Studien zu Etravirin wurden an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Hunden durchgeführt. Bei Mäusen wurden die Leber und das Blutgerinnungssystem als Hauptzielorgane identifiziert. Hämorrhagische Kardiomyopathie wurde nur bei männlichen Mäusen beobachtet und wurde als Folge einer schweren, durch den Vitamin-K-Weg vermittelten Koagulopathie, erachtet. Bei Ratten wurden die Leber, die Schilddrüse und das Blutgerinnungssystem als Hauptzielorgane identifiziert. Während die Exposition bei Mäusen der Exposition im humantherapeutischen Bereich entsprach, lag sie bei Ratten bei der empfohlenen Dosis unter der klinischen Exposition. Beim Hund wurden bei Expositionen, die ca. 8-fach über der Exposition der im humantherapeutischen Bereich empfohlenen Dosis (200 mg 2 × tgl.) lagen, Veränderungen in der Leber und der Gallenblase beobachtet.

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

Etravirin war bei Ratten und männlichen Mäusen nicht kanzerogen. Ein Anstieg der Inzidenzen von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen wurde bei weiblichen Mäusen beobachtet. Die hepatozellulären Befunde bei weiblichen Mäusen werden allgemein als nagerspezifisch erachtet, diese sind assoziiert mit einer Induktion von Leberenzymen und für den Menschen bedingt relevant. Die systemische Etravirin-Exposition (basierend auf der AUC) war bei den getesteten Höchstdosen im Vergleich zu jener, die bei der empfohlenen therapeutischen Dosis (200 mg 2 × tgl.) bei Menschen beobachtet wurde, das 0,6-fache (Mäuse) und zwischen

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose  
Verkieselte mikrokristalline Cellulose  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Croscarmellose Natrium  
Magnesiumstearat

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre in der ungeöffneten Flasche.  
6 Wochen nach Anbruch der Flasche.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Jede Schachtel enthält 1 Flasche.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

- die Tablette(n) in 5 ml (1 Teelöffel) Wasser oder in mindestens so viel Flüssigkeit geben, dass das Arzneimittel bedeckt ist;
- gut umrühren, bis das Wasser milchig aussieht;
- falls benötigt, mehr Wasser oder alternativ Orangensaft oder Milch zugeben (die Patienten sollen die Tabletten nicht in Orangensaft oder Milch geben, ohne zuerst Wasser zuzugeben);
- sofort austrinken;

**Tabelle 9: Ergebnisse zur Pharmakokinetik des Gesamt-Etravirins nach der Einnahme von Etravirin 200 mg 2 × täglich als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft und der postpartalen Phase.**

Pharmakokinetik von Etravirin (Mittelwert ± SD, Median)	Etravirin 200 mg 2 × tägl., postpartale Phase	Etravirin 200 mg 2 × tägl., zweites Trimenon	Etravirin 200 mg 2 × tägl., drittes Trimenon
N	10	13	10 <sup>a</sup>
$C_{\min}$ , ng/ml	269 ± 182 284	383 ± 210 346	349 ± 103 371
$C_{\max}$ , ng/ml	569 ± 261	774 ± 300	785 ± 238
$AUC_{12h}$ , h*ng/ml	528 5.004 ± 2.521 5.246	828 6.617 ± 2.766 6.836	694 6.846 ± 1.482 6.028

<sup>a</sup> n = 9 für  $AUC_{12h}$

# INTELENCE® 200 mg Tabletten



- das Glas mehrere Male mit Wasser, Orangensaft oder Milch ausspülen und jedes Mal die Flüssigkeit ganz austrinken, um sicherzustellen, dass der Patient die vollständige Dosis eingenommen hat.

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

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/468/002

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
28. August 2008

Datum der letzten Verlängerung:  
28. August 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2015

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt