SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

INTELENCE 25 mg tabletten
INTELENCE 100 mg tabletten
INTELENCE 200 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

INTELENCE 25 mg tabletten

Elke tablet bevat 25 mg etravirine.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet bevat 40 mg lactose (als monohydraat).
Elke tablet bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) en is in wezen natriumvrij.

INTELENCE 100 mg tabletten

Elke tablet bevat 100 mg etravirine.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet bevat 160 mg lactose (als monohydraat).
Elke tablet bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) en is in wezen natriumvrij.

INTELENCE 200 mg tabletten

Elke tablet bevat 200 mg etravirine.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) en is in wezen natriumvrij.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

INTELENCE 25 mg tabletten

Tablet
Witte tot gebroken witte, ovale tablet met breukstreep, waarop aan één kant “TMC” is ingebracht. De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke doses.

INTELENCE 100 mg tabletten

Tablet
Witte tot gebroken witte, ovale tablet, waarop aan één kant “T125” en op de andere kant “100” is ingebracht.

INTELENCE 200 mg tabletten

Tablet
Witte tot gebroken witte, biconvexe, langwerpige tablet, waarop aan één kant “T200” is ingebracht.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

INTELENCE, in combinatie met een gebooste proteaseremmer en andere antiretrovirale geneesmiddelen, is geïndiceerd voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1) bij met antiretrovirale geneesmiddelen voorbehandelde volwassen patiënten en bij met antiretrovirale geneesmiddelen voorbehandelde pediatrische patiënten vanaf 2 jaar (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet ingesteld worden door een arts met ervaring in de behandeling van hiv-infecties.

Dosering

INTELENCE moet altijd toegediend worden in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen.

Volwassenen
De aanbevolen dosering voor etravirine voor volwassenen is 200 mg (één tablet van 200 mg of twee tabletten van 100 mg) tweemaal daags oraal in te nemen, na een maaltijd (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten (2 tot 18 jaar)
De aanbevolen dosering voor etravirine voor pediatrische patiënten (van 2 tot 18 jaar en met een lichaamsgewicht van minstens 10 kg) is gebaseerd op het lichaamsgewicht (zie de onderstaande tabel). INTELENCE tablet(ten) moeten oraal worden ingenomen, na een maaltijd (zie rubriek 5.2).

Tabel 1: Aanbevolen dosering etravirine voor pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar

Lichaamsgewicht	Dosering	Tabletten
≥ 10 tot < 20 kg	100 mg tweemaal daags	tweemaal daags vier tabletten van 25 mg of tweemaal daags één tablet van 100 mg
≥ 20 tot < 25 kg	125 mg tweemaal daags	tweemaal daags vijf tabletten van 25 mg of tweemaal daags één tablet van 100 mg en één tablet van 25 mg
≥ 25 tot < 30 kg	150 mg tweemaal daags	tweemaal daags zes tabletten van 25 mg of tweemaal daags één tablet van 100 mg en twee tabletten van 25 mg
≥ 30 kg	200 mg tweemaal daags	tweemaal daags acht tabletten van 25 mg of tweemaal daags twee tabletten van 100 mg of tweemaal daags één tablet van 200 mg

Vergeten dosis

Als het vergeten van een dosis INTELENCE binnen 6 uur na het normale tijdstip van inname wordt opgemerkt, moet de patiënt de dosis zo snel mogelijk, na een maaltijd, innemen en de volgende dosis op het normale geplande tijdstip innemen. Als het vergeten van een dosis later dan 6 uur na het normale tijdstip van inname wordt opgemerkt, moet de patiënt de gemiste dosis niet meer innemen, maar gewoon het normale doseringsschema hervatten.

Als een patiënt binnen 4 uur na het innemen van het geneesmiddel overgeeft, moet zo snel mogelijk, na een maaltijd, een nieuwe dosis INTELENCE worden ingenomen. Als een patiënt meer dan 4 uur na het innemen van het geneesmiddel overgeeft, hoeft de patiënt geen nieuwe dosis in te nemen tot aan het volgende normale tijdstip van inname.

Ouderen
Er zijn slechts beperkte gegevens over het gebruik van INTELENCE bij patiënten > 65 jaar (zie rubriek 5.2), zodat bij deze populatie voorzichtigheid in acht moet worden genomen.

Patiënten met leverinsufficiëntie
Bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A of B) is geen aanpassing van de dosis nodig; INTELENCE dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met matige leverinsufficiëntie. De farmacokinetische eigenschappen van etravirine zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Daarom wordt INTELENCE niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie
Er is geen aanpassing van de dosis vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten (jonger dan 2 jaar)
INTELENCE mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar. De momenteel beschikbare gegevens voor kinderen tussen 1 en 2 jaar worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2 en suggereren dat de voordelen in deze leeftijdsgroep niet opwegen tegen de risico's. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 1 jaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.
Patiënten moeten de instructie krijgen de tablet(ten) in zijn (hun) geheel door te slikken met wat vloeistof zoals water. Patiënten die de tablet(ten) niet in zijn (hun) geheel kunnen inslikken, mogen de tablet(ten) in een glas water uiteen laten vallen (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over het dispergeren van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met elbasvir/grazoprevir (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

INTELENCE moet optimaal gecombineerd worden met andere antiretrovirale geneesmiddelen die actief zijn tegen het virus van de patiënt (zie rubriek 5.1).

Bij patiënten met virusstammen waarin 3 of meer van de volgende mutaties voorkwamen V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V en G190A/S werd een verminderde virologische respons op etravirine waargenomen (zie rubriek 5.1).

Conclusies betreffende de relevantie van bijzondere mutaties of mutatiepatronen zijn onderhevig aan verandering naarmate er meer gegevens beschikbaar komen. Het wordt aanbevolen om altijd actuele interpretatiesystemen te raadplegen bij het analyseren van de resultaten van een resistentietest.

Bij de combinatie van etravirine met raltegravir of maraviroc zijn geen andere gegevens beschikbaar dan de geneesmiddeleninteractiegegevens (zie rubriek 4.5).

Ernstige huid- en overgevoeligheidsreacties

Ernstige bijwerkingen van de huid zijn gemeld met etravirine. In klinische studies zijnStevens-Johnsonsyndroom en erythema multiforme zelden (< 0,1%) gemeld. De behandeling met INTELENCE moet gestopt worden als zich een ernstige huidreactie voordoet.

De klinische gegevens zijn beperkt en een verhoogde kans op huidreacties bij patiënten met een voorgeschiedenis van huidreacties geassocieerd met NNRTI's kan niet worden uitgesloten. Bij

dergelijke patiënten dient voorzichtigheid te worden in acht genomen, in het bijzonder in het geval van een ernstige huidreactie op een geneesmiddel in de voorgeschiedenis.

Bij het gebruik van etravirine zijn er, soms fatale, gevallen van ernstige overgevoeligheidsreacties gemeld, waaronder DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) en TEN (toxische epidermale necrolyse) (zie rubriek 4.8). Het DRESS-syndroom wordt gekenmerkt door huiduitslag, koorts, eosinofilie en systemische betrokkenheid (inclusief, maar niet beperkt tot ernstige huiduitslag of huiduitslag in combinatie met koorts, algehele malaise, vermoeidheid, spier- of gewrichtspijnen, blaren, orale laesies, conjunctivitis, hepatitis en eosinofilie). Tijd tot optreden is gewoonlijk rond 3-6 weken en de afloop is in de meeste gevallen gunstig na stoppen van de behandeling en na de start met corticosteroïd-therapie.

Patiënten moeten geïnformeerd worden medisch advies te zoeken als er ernstige huiduitslag of overgevoeligheidsreacties optreden. Patiënten die gediagnosticeerd worden met een overgevoeligheidsreactie terwijl ze nog behandeld worden, moeten onmiddellijk stoppen met het gebruik van INTELENCE.

Het niet onmiddellijk stoppen met de INTELENCE-behandeling zodra ernstige huiduitslag optreedt, kan resulteren in een levensbedreigende reactie.

Patiënten die vanwege overgevoeligheidsreacties met de behandeling gestopt zijn, mogen INTELENCE niet opnieuw gaan gebruiken.

Huiduitslag

Huiduitslag is gemeld bij etravirine. Meestal was de huiduitslag mild tot matig, trad het op in de tweede week van de behandeling en was het zeldzaam na week 4. De huiduitslag verdween meestal vanzelf binnen 1 tot 2 weken bij het voortzetten van de behandeling. Als INTELENCE wordt voorgeschreven aan vrouwen, dient de voorschrijver zich te realiseren dat de incidentie van huiduitslag bij vrouwen hoger was (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

Voor kinderen die de tablet(ten) niet in zijn (hun) geheel kunnen doorslikken, kan men de tablet(ten) in vloeistof uiteen laten vallen. Dit dient alleen te worden overwogen als het kind naar verwachting de volledige dosis van de tablet(ten) in vloeistof zal innemen (zie rubriek 4.2 en 6.6). Het belang van het innemen van de volledige dosis moet goed bij het kind en zijn/haar zorgverlener worden benadrukt om te lage blootstelling en uitblijvende virologische respons te voorkomen. Mocht er enige twijfel zijn of een kind de volledige dosis van de tablet(ten) in vloeistof zal innemen, dan dient behandeling met een ander antiretroviraal middel te worden overwogen.

Ouderen

De ervaring bij geriatrische patiënten is beperkt: in de fase III-studies werden 6 patiënten van 65 jaar of ouder en 53 patiënten in de leeftijd van 56 tot 64 jaar behandeld met etravirine. De aard en de incidentie van bijwerkingen bij patiënten > 55 jaar waren vergelijkbaar met die bij jongere patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Zwangerschap

Wegens de verhoogde blootstelling aan etravirine tijdens de zwangerschap dient men voorzichtig te zijn bij die zwangere patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen nodig hebben of die co-morbiditeiten hebben die de blootstelling aan etravirine verder kunnen verhogen.

Patiënten met gelijktijdige andere aandoeningen

Leverinsufficiëntie
Etravirine wordt voornamelijk omgezet en geëlimineerd door de lever en is in sterke mate gebonden aan plasma-eiwitten. Men zou effecten kunnen verwachten op ongebonden blootstelling (dit is niet onderzocht) en daarom wordt voorzichtigheid geadviseerd bij patiënten met matige leverinsufficiëntie. Etravirine is niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Class C) en daarom wordt het gebruik ervan bij deze groep patiënten niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Co-infectie met HBV (hepatitis B-virus) of HCV (hepatitis C-virus)
Gezien de momenteel beperkte gegevens dient voorzichtigheid te worden in acht genomen bij patiënten bij wie een infectie met het hepatitis B- of C-virus aanwezig is. Een mogelijk verhoogde kans op verhoging van leverenzymen kan niet worden uitgesloten.

Gewicht en metabole parameters
Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij patiënten met hiv met ernstige immuundeficiëntie bij aanvang van een antiretrovirale combinatietherapie kan een ontstekingsreactie op asymptomatische of residuele opportunistische pathogenen ontstaan. Dit kan een ernstige klinische toestand of een verergering van de symptomen veroorzaken. Dergelijke reacties werden meestal waargenomen binnen de eerste weken of maanden na het instellen van de antiretrovirale combinatietherapie. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en pneumonie door *Pneumocystis jiroveci*. Alle ontstekingssymptomen dienen te worden geëvalueerd en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.8).

Osteonecrose

Hoewel de etiologie beschouwd wordt als multifactorieel (met onder andere gebruik van corticosteroïden, alcoholconsumptie, ernstige immuunsuppressie, hogere body mass index), zijn er gevallen van osteonecrose gemeld, in het bijzonder bij patiënten met vergevorderde hiv-ziekte en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie. Patiënten dienen advies te krijgen om medische hulp te vragen als ze last krijgen van pijn of stijfheid in de gewrichten of moeite krijgen met bewegen.

Interacties met geneesmiddelen

Het wordt niet aanbevolen om etravirine te combineren met tipranavir/ritonavir, vanwege een opmerkelijke farmacokinetische interactie (76% afname van de AUC van etravirine) die de virologische respons op etravirine aanmerkelijk kan belemmeren. Zie rubriek 4.5 voor verdere informatie over interacties met andere geneesmiddelen.

De combinatie van etravirine met daclatasvir, atazanavir/cobicistat of darunavir/cobicistat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Lactose-intolerantie en lactasedeficiëntie

INTELENCE 25 mg tabletten
Elke tablet bevat 40 mg lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

INTELENCE 100 mg tabletten
Elke tablet bevat 160 mg lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de blootstelling aan etravirine beïnvloeden

Etravirine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, CYP2C9 en CYP2C19 gevolgd door glucuronidatie van de metabolieten door uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UDPGT). Geneesmiddelen die CYP3A4, CYP2C9 of CYP2C19 induceren kunnen de klaring van etravirine versterken, met lagere plasmaconcentraties van etravirine als gevolg.
Gelijktijdige toediening van etravirine en geneesmiddelen die CYP3A4, CYP2C9 of CYP2C19 remmen, kunnen de klaring van etravirine verminderen met als gevolg hogere plasmaconcentraties van etravirine.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door het gebruik van etravirine

Etravirine is een zwakke inductor van CYP3A4. Gelijktijdige toediening van etravirine met geneesmiddelen die hoofdzakelijk gemetaboliseerd worden door CYP3A4 kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van dergelijke geneesmiddelen, wat hun therapeutische effecten kan verzwakken of verkorten.
Etravirine is een zwakke remmer van CYP2C9 en CYP2C19. Tevens is etravirine een zwakke remmer van P-glycoproteïne. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die hoofdzakelijk door CYP2C9 of CYP2C19 gemetaboliseerd worden, of die worden getransporteerd door P-glycoproteïne, kan stijging van de plasmaconcentraties van dergelijke geneesmiddelen veroorzaken, waardoor het therapeutische effect versterkt of verlengd kan worden of het bijwerkingenprofiel kan veranderen.

Tabel 2 toont bekende en theoretische interacties met geselecteerde antiretrovirale en niet-antiretrovirale geneesmiddelen. De tabel is niet alomvattend.

Interactietabel
Tabel 2 geeft de interacties tussen etravirine en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen weer (een versterking wordt aangeduid met '↑', een verzwakking met '↓', geen wijziging met '↔', niet onderzocht met 'ND', betrouwbaarheidsinterval met 'BI').

Tabel 2: Interacties en dosisadviezen met andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	**Effecten op geneesmiddelconcentraties "Least Squares" Gemiddelde verhouding (90% BI; 1,00 = geen effect)**	**Aanbevelingen over gelijktijdige toediening**
ANTI-INFECTIEMIDDELEN		
Antiretrovirale middelen		
NRTI's		
Didanosine 400 mg eenmaal daags	didanosine AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C_{min} ND C_{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) etravirine AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C_{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) C_{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Geen significant effect op PK-parameters van didanosine en etravirine waargenomen. INTELENCE en didanosine kunnen zonder dosisaanpassingen samen worden gebruikt.
Tenofovirdisoproxil 245 mg eenmaal daags[b]	tenofovir AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C_{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) C_{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) etravirine AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C_{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) C_{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Geen significant effect op PK-parameters van tenofovir en etravirine waargenomen. INTELENCE en tenofovir kunnen zonder dosisaanpassingen samen worden gebruikt.
Andere NRTI's	Niet onderzocht, maar geen interactie verwacht gezien de primaire eliminatie via de nier voor andere NRTI's (te weten abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine en zidovudine).	INTELENCE kan met deze NRTI's worden gebruikt zonder dosisaanpassingen.
NNRTI's		
Efavirenz Nevirapine Rilpivirine	Van het combineren van twee NNRTI's is geen nuttig effect aangetoond. Gelijktijdig gebruik van etravirine met efavirenz of nevirapine kan een significante afname van de plasmaconcentratie van etravirine en verlies van therapeutisch effect van etravirine veroorzaken. Gelijktijdig gebruik van etravirine met rilpivirine kan een afname van de plasmaconcentratie van rilpivirine en verlies van therapeutisch effect van rilpivirine veroorzaken.	Het wordt niet aanbevolen om INTELENCE gelijktijdig toe te dienen met andere NNRTI's.
hiv-proteaseremmers (PI's) - Ongeboost (d.w.z. zonder gelijktijdige toediening van lage dosis ritonavir)		
Indinavir	Gelijktijdig gebruik van etravirine met indinavir kan een significante afname van de plasmaconcentraties van indinavir en verlies van therapeutisch effect van indinavir veroorzaken.	Het wordt niet aanbevolen om INTELENCE gelijktijdig toe te dienen met indinavir.
hiv PI's – Geboost met lage dosis ritonavir		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags	atazanavir AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C_{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) C_{max} ↔ 0,97 (0,89-1,05) etravirine AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C_{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) C_{max} ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE en atazanavir/ritonavir kunnen zonder dosisaanpassing samen worden gebruikt.

Darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags	<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>etravirine</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 en darunavir/ritonavir kunnen zonder dosisaanpassing samen worden gebruikt (zie ook rubriek 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg tweemaal daags	<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>etravirine</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Van amprenavir/ritonavir en fosamprenavir/ritonavir kan een lagere dosis nodig zijn als ze gelijktijdig worden toegediend met INTELENCE. Om de dosis te verlagen, kan men overwegen de drank te gebruiken.
Lopinavir/ritonavir (tablet) 400/100 mg tweemaal daags	<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>etravirine</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 en lopinavir/ritonavir kunnen zonder dosisaanpassing samen worden gebruikt.
Saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg tweemaal daags	<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>etravirine</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 en saquinavir/ritonavir kunnen zonder dosisaanpassing samen worden gebruikt.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg tweemaal daags	<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>etravirine</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C_{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C_{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Het wordt niet aanbevolen om tipranavir/ritonavir gelijktijdig toe te dienen met INTELENCE (zie rubriek 4.4).
hiv PI's – Geboost met cobicistat		
Atazanavir/cobicistat Darunavir/cobicistat	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van etravirine en atazanavir/cobicistat of darunavir/cobicistat kan de plasmaconcentratie van de PI en/of cobicistat verlagen, wat kan resulteren in verlies van therapeutisch effect en ontwikkeling van resistentie.	Het wordt niet aanbevolen om atazanavir/cobicistat of darunavir/cobicistat gelijktijdig toe te dienen met INTELENCE.

CCR5-antagonisten		
Maraviroc 300 mg tweemaal daags	maraviroc AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C_{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) C_{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) etravirine AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C_{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) C_{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17)	De aanbevolen dosis van maraviroc bij combinatie met INTELENCE en een PI is 150 mg tweemaal daags, behalve voor fosamprenavir/ritonavir, dat niet wordt aanbevolen met maraviroc. De dosis van INTELENCE hoeft niet te worden aangepast. Zie ook rubriek 4.4.
Maraviroc/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg tweemaal daags	maraviroc* AUC ↑ 3,10* (2,57-3,74) C_{min} ↑ 5,27* (4,51-6,15) C_{max} ↑ 1,77* (1,20-2,60) * vergeleken met maraviroc 150 mg tweemaal daags	
Fusieremmers		
Enfuvirtide 90 mg tweemaal daags	etravirine* AUC ↔[a] C_{0h} ↔[a] Enfuvirtideconcentraties niet onderzocht en er wordt geen effect verwacht. * gebaseerd op populatiefarmacokinetische analyses	Er wordt geen interactie verwacht tussen INTELENCE en enfuvirtide als deze gelijktijdig worden toegediend.
Integrase strand transfer remmers		
Dolutegravir 50 mg eenmaal daags	dolutegravir AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C_{min} ↓ 0,12 (0,09-0,16) C_{max} ↓ 0,48 (0,43-0,54) etravirine AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Etravirine verlaagde de plasmaconcentraties van dolutegravir significant. Het effect van etravirine op de plasmaconcentraties van dolutegravir werd beperkt door gelijktijdige toediening van darunavir/ritonavir of van lopinavir/ritonavir. Het is te verwachten dat ook atazanavir/ritonavir het effect beperkt. INTELENCE dient alleen met dolutegravir te worden gebruikt als daarbij ook gelijktijdig atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir , of lopinavir/ritonavir wordt toegediend. Deze combinatie kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt.
Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg eenmaal daags + 600/100 mg tweemaal daags	dolutegravir AUC↓ 0,75 (0,69-0,81) C_{min} ↓ 0,63 (0,52-0,77) C_{max} ↓ 0,88 (0,78-1,00) etravirine AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	
Dolutegravir + lopinavir/ritonavir 50 mg eenmaal daags + 400/100 mg tweemaal daags	dolutegravir AUC↔ 1,11 (1,02-1,20) C_{min} ↑ 1,28 (1,13-1,45) C_{max} ↔ 1,07 (1,02-1,13) etravirine AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	
Raltegravir 400 mg tweemaal daags	raltegravir AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C_{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) C_{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15) etravirine AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C_{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) C_{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE en raltegravir kunnen zonder dosisaanpassing samen worden gebruikt.

ANTIARRHYTHMICA		
Digoxine 0,5 mg eenmalige dosis	<u>digoxine</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C_{min} ND C_{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE en digoxine kunnen zonder dosisaanpassing samen worden gebruikt. Het wordt aanbevolen de digoxineconcentratie te controleren bij combinatie van digoxine met INTELENCE.
Amiodaron Bepridil Disopyramide Flecaïnide Lidocaïne (systemisch) Mexiletine Propafenon Kinidine	Niet onderzocht. Naar verwachting zal INTELENCE de plasmaconcentraties van deze antiarrhythmica verlagen.	Voorzichtigheid is vereist en, zo mogelijk, wordt controle van de therapeutische concentratie van antiarrhythmica aanbevolen indien gelijktijdig toegediend met INTELENCE.
ANTIBIOTICA		
Azitromycine	Niet onderzocht. Gezien de eliminatieroute van azitromycine via de gal worden er geen geneesmiddeleninteracties verwacht tussen azitromycine en INTELENCE.	INTELENCE en azitromycine kunnen zonder dosisaanpassing samen worden gebruikt.
Claritromycine 500 mg tweemaal daags	<u>claritromycine</u> AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) C_{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) C_{max} ↓ 0,66 (0,57-0,77) <u>14-OH-claritromycine</u> AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C_{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) C_{max} ↑ 1,33 (1,13-1,56) <u>etravirine</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C_{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C_{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	De blootstelling aan claritromycine werd door etravirine verlaagd; de concentraties van de actieve metaboliet, 14-OH-claritromycine, waren echter verhoogd. Omdat 14-OH-claritromycine een lagere activiteit heeft tegen *Mycobacterium avium* complex (MAC), kan de totale activiteit tegen dit pathogeen veranderd zijn; daarom dient men voor de behandeling van MAC alternatieven voor claritromycine te overwegen.
ANTICOAGULANTIA		
Warfarine	Niet onderzocht. Naar verwachting zal etravirine de plasmaconcentraties van warfarine verhogen.	Aanbevolen wordt de international normalised ratio (INR) te controleren als warfarine wordt gecombineerd met INTELENCE.
ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine Fenobarbital Fenytoïne	Niet onderzocht. Naar verwachting zullen carbazamepine, fenobarbital en fenytoïne de plasmaconcentraties van etravirine verlagen.	Combinatie wordt niet aanbevolen.
ANTIMYCOTICA		
Fluconazol 200 mg eenmaal ‘s ochtends	<u>fluconazol</u> AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C_{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) C_{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) <u>etravirine</u> AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C_{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) C_{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE en fluconazol kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt.

Itraconazol Ketoconazol Posaconazol	Niet onderzocht. Posaconazol, een krachtige remmer van CYP3A4, kan de plasmaconcentraties van etravirine verhogen. Itraconazol en ketoconazol zijn zowel krachtige remmers als substraten van CYP3A4. Gelijktijdig systemisch gebruik van itraconazol of ketoconazol en etravirine kan de plasmaconcentraties van etravirine verhogen. Tegelijkertijd kunnen de plasmaconcentraties van itraconazol of ketoconazol door etravirine worden verlaagd.	INTELENCE en deze antimycotica kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt.
Voriconazol 200 mg tweemaal daags	voriconazol AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C_{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) C_{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) etravirine AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C_{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) C_{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)	INTELENCE en voriconazol kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt.
ANTIMALARIAMIDDELEN		
Artemether/ Lumefantrine 80/480 mg, 6 doses op 0, 8, 24, 36, 48 en 60 uur	artemether AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C_{min} ↓ 0,82 (0,67-1,01) C_{max} ↓ 0,72 (0,55-0,94) dihydroartemisinine AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C_{min} ↓ 0,83 (0,71-0,97) C_{max} ↓ 0,84 (0,71-0,99) lumefantrine AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C_{min} ↔ 0,97 (0,83-1,15) C_{max} ↔ 1,07 (0,94-1,23) etravirine AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C_{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C_{max} ↔ 1,11 (1,06-1,17)	Een nauwgezette opvolging van de antimalaria-respons is vereist als INTELENCE met artemether/lumefantrine wordt gecombineerd omdat een significante afname in blootstelling aan artemether en/of de actieve metaboliet ervan, dihydroartemisinine, kan leiden tot een verminderde werkzaamheid tegen malaria. Er is geen dosisaanpassing voor INTELENCE nodig.
MIDDELEN TEGEN MYCOBACTERIËN		
Rifampicine Rifapentine	Niet onderzocht. Naar verwachting zullen rifampicine en rifapentine de plasmaconcentraties van etravirine verlagen. INTELENCE dient te worden gebruikt in combinatie met een gebooste PI. Rifampicine is gecontra-indiceerd in combinatie met gebooste PI's.	Combinatie wordt afgeraden.

Rifabutine 300 mg eenmaal daags	Gecombineerd met een gebooste PI: Er is geen interactiestudie uitgevoerd. Op basis van gegevens uit het verleden kan een afname van de blootstelling aan etravirine worden verwacht, terwijl een verhoging van de blootstelling aan rifabutine en in het bijzonder aan 25-O-desacetyl-rifabutine te verwachten is. Niet gecombineerd met een gebooste PI (buiten de aanbevolen indicatie voor etravirine): <u>rifabutine</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-rifabutine</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>etravirine</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C_{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) C_{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)	De combinatie van INTELENCE met een gebooste PI en rifabutine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt vanwege de kans op verlaagde blootstelling aan etravirine en het risico van verhoging van de blootstelling aan rifabutine en 25-O-desacetyl-rifabutine. Nauwgezette opvolging wordt aanbevolen voor de virologische respons en voor rifabutine-gerelateerde bijwerkingen. Voor de benodigde dosisaanpassing van rifabutine wordt verwezen naar de productinformatie van de gecombineerde gebooste PI.
BENZODIAZEPINEN		
Diazepam	Niet onderzocht. Etravirine zal naar verwachting de plasmaconcentraties van diazepam verhogen.	Alternatieven voor diazepam dienen te worden overwogen.
CORTICOSTEROÏDEN		
Dexamethason (systemisch)	Niet onderzocht. Dexamethason zal naar verwachting de plasmaconcentraties van etravirine verlagen.	Systemisch dexamethason dient met voorzichtigheid te worden gebruikt of alternatieven dienen te worden overwogen, in het bijzonder bij chronisch gebruik.
ANTICONCEPTIVA OP BASIS VAN OESTROGEEN		
Ethinylestradiol 0,035 mg eenmaal daags Norethindron 1 mg eenmaal daags	<u>ethinylestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C_{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) C_{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) <u>norethindron</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>etravirine</u> AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	De combinatie van oestrogeen- en/of progesteronbevattende anticonceptiva en INTELENCE kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt.
DIRECT WERKENDE ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HET HEPATITIS C-VIRUS (HCV)		
Ribavirine	Niet onderzocht, maar op basis van de eliminatieroute van ribavirine via de nieren is geen interactie te verwachten.	De combinatie van INTELENCE en ribavirine kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt.

Daclatasvir	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van etravirine en daclatasvir kan de concentratie van daclatasvir verlagen.	Het wordt niet aanbevolen om daclatasvir gelijktijdig toe te dienen met INTELENCE.
Elbasvir/grazoprevir	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van etravirine en elbasvir/grazoprevir kan de concentratie van elbasvir en grazoprevir verlagen, wat leidt tot een verminderd therapeutisch effect van elbasvir/grazoprevir.	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
KRUIDENMIDDELEN		
Sint-janskruid *(Hypericum perforatum)*	Niet onderzocht. Naar verwachting zal sint-janskruid de plasmaconcentraties van etravirine verlagen.	Combinatie niet aanbevolen.
HMG-CO-A-REDUCTASEREMMERS		
Atorvastatine 40 mg eenmaal daags	atorvastatine AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C_{min} ND C_{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) 2-OH-atorvastatine AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C_{min} ND C_{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) etravirine AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C_{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C_{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	De combinatie van INTELENCE en atorvastatine kan zonder dosisaanpassing worden gegeven; het kan echter zijn dat de dosis van atorvastatine moet worden veranderd op geleide van de klinische respons.
Fluvastatine Lovastatine Pravastatine Rosuvastatine Simvastatine	Niet onderzocht. Er wordt geen interactie verwacht tussen pravastatine en etravirine. Lovastatine, rosuvastatine en simvastatine zijn substraten van CYP3A4 en gelijktijdige toediening met etravirine kan leiden tot lagere plasmaconcentraties van de HMG-Co-A-reductaseremmer. Fluvastatine en rosuvastatine worden omgezet door CYP2C9 en gelijktijdige toediening met etravirine kan leiden tot hogere plasmaconcentraties van de HMG-Co-A-reductaseremmer.	Dosisaanpassingen voor deze HMG-Co-A-reductaseremmers kunnen noodzakelijk zijn.
H_2-RECEPTORANTAGONISTEN		
Ranitidine 150 mg tweemaal daags	etravirine AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C_{min} ND C_{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE kan zonder dosisaanpassing gelijktijdig worden gebruikt met H_2-receptorantagonisten.

IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus	Niet onderzocht. Naar verwachting zal etravirine de plasmaconcentraties van ciclosporine, sirolimus en tacrolimus verlagen.	Gelijktijdige toediening met systemische immunosuppressiva dient met voorzichtigheid te worden uitgevoerd, omdat de plasmaconcentraties van ciclosporine, sirolimus en tacrolimus beïnvloed kunnen worden bij gelijktijdig gebruik met INTELENCE.
NARCOTISCHE ANALGETICA		
Methadon individuele dosis van 60 mg tot 130 mg eenmaal daags	R(-) methadon AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C_{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C_{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) S(+) methadon AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C_{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) C_{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) etravirine AUC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Geen veranderingen in de methadondosering waren nodig gebaseerd op de klinische toestand tijdens of na de periode waarin gelijktijdig INTELENCE werd gebruikt.
FOSFODIËSTERASE, TYPE 5 (PDE-5) REMMERS		
Sildenafil 50 mg eenmalige dosis Tadalafil Vardenafil	sildenafil AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C_{min} ND C_{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) N-desmethyl-sildenafil AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C_{min} ND C_{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Gelijktijdig gebruik van PDE-5-remmers met INTELENCE kan dosisaanpassing van de PDE-5-remmer noodzakelijk maken om het gewenste klinische effect te bereiken.
BLOEDPLAATJESAGGREGATIEREMMERS		
Clopidogrel	*In-vitro*-gegevens tonen aan dat etravirine een remmend effect heeft op CYP2C19. Daarom is het mogelijk dat etravirine door een dergelijke remming van CYP2C19 *in vivo* de omzetting van clopidogrel naar zijn actieve metaboliet kan remmen. De klinische relevantie van deze interactie is niet aangetoond.	Uit voorzorg wordt gelijktijdig gebruik van etravirine en clopidogrel afgeraden.
PROTONPOMPREMMERS		
Omeprazol 40 mg eenmaal daags	etravirine AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C_{min} ND C_{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE kan zonder dosisaanpassing gelijktijdig met protonpompremmers worden gebruikt.
SELECTIEVE SEROTONINEHEROPNAMEREMMERS (SSRI'S)		
Paroxetine 20 mg eenmaal daags	paroxetine AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C_{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) C_{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) etravirine 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 zonder dosisaanpassing gelijktijdig met paroxetine worden gebruikt.

[a] Vergelijking gebaseerd op historische controle.

[b] Studie werd uitgevoerd met tenofovirdisoproxil fumaraat 300 mg eenmaal daags.

N.B. Bij onderzoek van interactie tussen geneesmiddelen werden verschillende formuleringen en/of dosissen van etravirine gebruikt die tot vergelijkbare blootstelling leidden. Daarom zijn interacties die relevant zijn voor de ene formulering ook relevant voor de andere.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij de beslissing om antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van een hiv-infectie bij zwangere vrouwen, en als gevolg daarvan voor het verminderen van het risico op verticale transmissie van hiv naar de pasgeborene, geldt over het algemeen dat er rekening moet worden gehouden met zowel gegevens uit dieronderzoek als met de klinische ervaring bij zwangere vrouwen teneinde de veiligheid voor de foetus te karakteriseren.

Passage door de placenta is waargenomen bij drachtige ratten, maar het is niet bekend of placentapassage van etravirine ook plaatsvindt bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor wat betreft de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Op basis van gegevens uit dieronderzoek is het risico op misvormingen bij mensen onwaarschijnlijk. De klinische gegevens brengen geen veiligheidsrisico aan het licht, maar zijn zeer beperkt.

Borstvoeding

Etravirine wordt in de moedermelk uitgescheiden.
Gezien de mogelijke bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moeten vrouwen geïnstrueerd worden geen borstvoeding te geven als ze INTELENCE krijgen.
Het wordt aanbevolen dat vrouwen met hiv geen borstvoeding geven teneinde overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van etravirine op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij ratten had toediening van etravirine geen invloed op de paring of op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

INTELENCE heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is geen onderzoek verricht naar de effecten van INTELENCE op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals slaperigheid en duizeligheid zijn gemeld bij patiënten die met etravirine werden behandeld. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het beoordelen van het vermogen van een patiënt om een voertuig te besturen of machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde (incidentie ≥ 10%) bijwerkingen van alle intensiteiten voor etravirine waren huiduitslag, diarree, nausea en hoofdpijn. In de fase III-studies was het aantal stopzettingen van de behandeling wegens bijwerkingen 7,2% bij de patiënten behandeld met etravirine. De meest frequente bijwerking die oorzaak was van het stopzetten van de behandeling was huiduitslag.

Tabel met bijwerkingen
Tabel 3 geeft een overzicht van de bijwerkingen gemeld bij patiënten behandeld met etravirine. De bijwerkingen zijn aangegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer

vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000) en zeer zelden (< 1/10.000).

Tabel 3: Bijwerkingen van etravirine waargenomen in klinische studies en tijdens postmarketingervaring

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	vaak	trombocytopenie, anemie, neutrofielen verlaagd
	soms	wittebloedceltelling verlaagd
Immuunsysteemaandoeningen	vaak	geneesmiddelenovergevoeligheid
	soms	immuunreconstitutiesyndroom
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	vaak	diabetes mellitus, hyperglykemie, hypercholesterolemie, low density lipoproteïne (LDL) verhoogd, hypertriglyceridemie, hyperlipidemie, dyslipidemie, anorexie
Psychische stoornissen	vaak	angst, insomnia, slaapstoornissen
	soms	verwardheid, desoriëntatie, nachtmerries, zenuwachtigheid, abnormaal dromen
Zenuwstelselaandoeningen	zeer vaak	hoofdpijn
	vaak	perifere neuropathie, paresthesie, hypo-esthesie, amnesie, somnolentie
	soms	convulsies, syncope, tremor, hypersomnie, aandachtsstoornis
Oogaandoeningen	vaak	wazig zicht
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	soms	vertigo
Hartaandoeningen	vaak	myocardinfarct
	soms	boezemfibrillatie, angina pectoris
Bloedvataandoeningen	vaak	hypertensie
	zelden	hemorragische beroerte[a]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	vaak	inspanningskortademigheid
	soms	bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	zeer vaak	diarree, nausea
	vaak	gastro-oesofageale reflux, braken, abdominale pijn, abdominale distensie, flatulentie, gastritis, constipatie, droge mond, stomatitis, lipase verhoogd, bloedamylase verhoogd
	soms	pancreatitis, hematemesis, kokhalzen
Lever- en galaandoeningen	vaak	alanine-aminotransferase (ALAT) verhoogd, aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd
	soms	hepatitis, leversteatose, cytolytische hepatitis, hepatomegalie
Huid- en onderhuidaandoeningen	zeer vaak	huiduitslag
	vaak	nachtelijk zweten, droge huid, prurigo
	soms	angioneurotisch oedeem[a], zwelling aangezicht, hyperhidrose
	zelden	Stevens-Johnson-syndroom[a], erythema multiforme[a]
	zeer zelden	toxische epidermale necrolyse[a], DRESS[b]
Nier- en urinewegaandoeningen	vaak	nierfalen, bloedcreatinine verhoogd
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	soms	gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak	vermoeidheid
	soms	traagheid

[a] Deze bijwerkingen werden waargenomen in andere klinische studies dan DUET-1 en DUET-2.

[b] Deze bijwerkingen zijn vastgesteld via postmarketingervaring met etravirine.

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

Huiduitslag
De huiduitslag was meestal licht tot matig ernstig, doorgaans maculair tot maculopapulair of erythemateus, deed zich meestal in de tweede week van de behandeling voor, en was zeldzaam na week 4. De huiduitslag bleef meestal beperkt en verdween bij verdere behandeling doorgaans binnen 1 tot 2 weken (zie rubriek 4.4). In de arm met etravirine bij de DUET-studies was de incidentie van huiduitslag bij vrouwen hoger dan bij mannen (huiduitslag ≥ graad 2 werd gemeld bij 9 van de 60 vrouwen [15,0%] tegenover 51 van de 539 mannen [9,5%]; stoppen wegens huiduitslag werd gemeld bij 3 van de 60 vrouwen [5,0%] tegenover 10 van de 539 mannen [1,9%]) (zie rubriek 4.4). Er was geen geslachtsgebonden verschil in ernst of aantal stopzettingen van de behandeling wegens huiduitslag. De klinische gegevens zijn beperkt en een verhoogde kans op huidreacties bij patiënten met een voorgeschiedenis van NNRTI-geassocieerde huidreactie kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Metabole parameters
Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Immuunreconstitutiesyndroom
Bij patiënten met hiv met een ernstige immuundeficiëntie bij de aanvang van een antiretrovirale combinatietherapie (ARCT), kan een inflammatoire reactie op asymptomatische of residuele opportunistische infecties ontstaan. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose
Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, in het bijzonder bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, vergevorderde hiv-ziekte of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie. De frequentie hiervan is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten (1 tot 18 jaar)

De beoordeling van de veiligheid bij kinderen en adolescenten is gebaseerd op twee enkelarmige studies. PIANO (TMC125-C213) is een fase II-studie waarin 101 met hiv-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten van 6 jaar tot 18 jaar die eerder een antiretrovirale behandeling hadden ontvangen, INTELENCE ontvingen in combinatie met andere antiretrovirale middelen. TMC125-C234/IMPAACT P1090 is een fase I/II-studie waarin 26 met hiv-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten van 1 jaar tot 6 jaar die eerder een antiretrovirale behandeling hadden ontvangen, INTELENCE ontvingen in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 5.1).

In PIANO en TMC125-C234/IMPAACT P1090 waren de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassenen. In PIANO werd huiduitslag vaker bij vrouwelijke patiënten gemeld dan bij mannelijke (huiduitslag ≥ graad 2 werd gemeld bij 13 van de 64 vrouwelijke patiënten [20,3%] tegenover 2 van de 37 mannelijke [5,4%]; stoppen wegens huiduitslag werd gemeld bij 4 van de 64 vrouwelijke patiënten [6,3%] tegenover 0 van de 37 mannelijke [0%]) (zie rubriek 4.4). Meestal was de huiduitslag mild tot matig, van het maculaire/papulaire type en trad het op in de tweede week van de behandeling. De huiduitslag verdween meestal vanzelf binnen 1 week bij het voortzetten van de behandeling.

In een retrospectieve postmarketing-cohortstudie ter onderbouwing van het langetermijn-veiligheidsprofiel van etravirine bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met hiv-1-infectie die behandeld werden met etravirine in combinatie met andere antiretrovirale middelen tegen hiv-1 (N = 182), werd het Stevens-Johnson-syndroom in een hogere incidentie (1%) gemeld dan in klinische studies bij volwassenen (< 0,1%).

Andere speciale populaties

Patiënten met een co-infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus
In de gezamenlijke analyse voor DUET-1 en DUET-2 was er een tendens dat de incidentie van leveraandoeningen hoger was bij met etravirine behandelde patiënten met een co-infectie dan bij patiënten met een co-infectie in de placebogroep. INTELENCE dient bij dergelijke patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie ook de rubrieken 4.4 en 5.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 BRUSSEL Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be
Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens met betrekking tot symptomatische overdosering met etravirine, maar het is mogelijk dat de meest voorkomende bijwerkingen van etravirine, namelijk huiduitslag, diarree, nausea en hoofdpijn, de symptomen zijn die bij overdosering het vaakst worden opgemerkt. Er is geen specifiek antidotum tegen een overdosering met etravirine. De behandeling van een overdosering met INTELENCE bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen met inbegrip van een bewaking van de vitale functies en observatie van de klinische toestand van de patiënt. Aangezien etravirine sterk gebonden is aan eiwitten, is het niet aannemelijk dat dialyse kan bijdragen tot aanzienlijke verwijdering van de werkzame stof.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik, niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers, ATC-code: J05AG04.

Werkingsmechanisme

Etravirine is een NNRTI van het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1). Etravirine bindt rechtstreeks aan het reverse transcriptase (RT) en blokkeert de activiteit van het RNA-afhankelijke en DNA-afhankelijke DNA-polymerase als gevolg van een verstoring van de katalytische site van het enzym.

Antivirale activiteit *in vitro*

Etravirine vertoont een activiteit tegen het 'wild type' hiv-1 in T-cellijnen en primaire cellen met mediane EC_{50}-waarden van 0,9 tot 5,5 nM. Etravirine vertoont ook een activiteit tegen primaire isolaten van hiv-1 groep M (subtypen A, B, C, D, E, F en G) en hiv-1 groep O met EC_{50}-waarden van resp. 0,3 tot 1,7 nM en 11,5 tot 21,7 nM. Hoewel etravirine *in vitro* een activiteit vertoont tegen het 'wild type' hiv-2 met mediane EC_{50}-waarden van 5,7 tot 7,2 µM, wordt een behandeling van hiv-2-infecties met etravirine niet aanbevolen aangezien hierover geen klinische gegevens beschikbaar

zijn. Etravirine behoudt een activiteit tegen hiv-1 virale stammen met resistentie tegen nucleoside reverse transcriptase- en/of proteaseremmers. Bovendien vertoont etravirine een ≤ 3-voudige toename (fold change: FC) van de EC_{50}, tegen 60% van de 6.171 klinische isolaten met NNRTI-resistentie.

Resistentie

De effectiviteit van etravirine in relatie tot resistentie tegen NNRTI's op *baseline* is voornamelijk geanalyseerd met etravirine dat werd gegeven in combinatie met darunavir/ritonavir (DUET-1 en DUET-2). Gebooste proteaseremmers, zoals darunavir/ritonavir, hebben een hogere grens voor resistentie dan andere klassen antiretrovirale middelen. De breekpunten voor verminderde effectiviteit met etravirine (> 2 etravirine-geassocieerde mutaties op *baseline*, zie het deel over klinische resultaten) zijn van toepassing als etravirine in combinatie met een gebooste proteaseremmer wordt gegeven. Dit breekpunt kan bij antiretrovirale combinatietherapie zonder een gebooste proteaseremmer lager liggen.

In de fase III-studies DUET-1 en DUET-2 waren de mutaties die zich bij patiënten met virologisch falen op de behandeling met etravirine het meest frequent ontwikkelden: V108I,V179F, V179I, Y181C en Y181I. Deze traden doorgaans op tegen een achtergrond van vele andere met NNRTI-resistentie geassocieerde mutaties (RAM's). In alle andere studies uitgevoerd met etravirine bij hiv-1 geïnfecteerde patiënten deden de volgende mutaties zich het meest frequent voor: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C en H221Y.

Kruisresistentie

Na virologisch falen van een behandeling met etravirine, wordt een behandeling met efavirenz en/of nevirapine niet aanbevolen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Reeds behandelde volwassen patiënten
Belangrijkste studies
De aanwijzingen voor de werkzaamheid van etravirine zijn gebaseerd op gegevens na 48 weken in 2 fase III-studies, DUET-1 en DUET-2. Deze studies waren identiek van opzet en in elke studie werd een vergelijkbare werkzaamheid van etravirine gezien. De onderstaande resultaten zijn gecombineerde gegevens van de twee studies.

Kenmerken van de studie
- Opzet: gerandomiseerd (1:1), dubbelblind, placebogecontroleerd.
- Behandeling: etravirine vs. placebo, naast een *background regimen* (BR) met darunavir/ritonavir (DRV/rtv), door de onderzoeker geselecteerde N(t)RTI's en optioneel enfuvirtide (ENF).
- Belangrijkste inclusiecriteria:
  - hiv-1 virale lading in plasma > 5.000 kopieën van hiv-1 RNA/ml bij inclusie
  - 1 of meer NNRTI-resistentie-geassocieerde mutaties (RAM's) vastgesteld bij inclusie of uit eerdere genotypische analyse (d.w.z. gearchiveerde resistentie)
  - 3 of meer primaire PI-mutaties bij inclusie
  - op een stabiele antiretrovirale behandeling gedurende ten minste 8 weken.
- Stratificatie: de randomisatie was gestratificeerd volgens gepland gebruik van ENF in de BR, eerder gebruik van darunavir en virale lading bij inclusie.
- Virologische respons werd gedefinieerd als het bereiken van een bevestigde niet-detecteerbare virale lading (< 50 kopieën van hiv-1 RNA/ml).

Samenvatting van werkzaamheidsresultaten

Tabel 4: DUET-1 en DUET-2 gecombineerde gegevens na 48 weken

	Etravirine + BR N = 599	**Placebo + BR N = 604**	**Behandelingsverschil (95% BI)**
Baseline-kenmerken			
Mediaan plasma hiv-1 RNA	4,8 $\log_{10}$ kopieën/ml	4,8 $\log_{10}$ kopieën/ml	
Mediaan aantal CD4-cellen	99 x 10^6 cellen/l	109 x 10^6 cellen/l	
Resultaten			
Bevestigde niet-detecteerbare virale lading (< 50 kopieën van hiv-1 RNA/ml)[a] n (%)			
In totaal	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
Geen *de novo* ENF	254 (57,0%)	147 (33,0%)	23,9% (17,6%; 30,3%)f
< 400 kopieën van hiv-1 RNA/ml[a] n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%)d
Gemiddelde verandering in hiv-1 RNA $\log_{10}$ t.o.v. *baseline* ($\log_{10}$ kopieën/ml)[b]	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5)c
Gemiddelde verandering in aantal CD4 cellen t.o.v. *baseline* (x 10^6/l)[b]	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5)c
Aids-definiërende ziekte en/of overlijden n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9%; -0,9%)e

[a] Gegevensregistratie volgens het TLOVR-algoritme (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response).

[b] Non-completer geregistreerd als falen (NC = F).

[c] Behandelingsverschillen zijn gebaseerd op kleinste-kwadraatgemiddelde van een ANCOVA-model met stratificatiefactoren. P-waarde < 0,0001 voor gemiddelde daling van hiv-1 RNA; P-waarde = 0,0006 voor gemiddelde verandering in aantal CD4-cellen.

[d] Betrouwbaarheidsinterval rond waargenomen verschillen in responswaarden; P-waarde < 0,0001 in logistiek regressiemodel met stratificatiefactoren.

[e] Betrouwbaarheidsinterval rond waargenomen verschillen in responswaarden; P-waarde = 0,0408.

[f] Betrouwbaarheidsinterval rond waargenomen verschillen in responswaarden; P-waarde uit de CMH-test, met controle voor stratificatiefactoren = 0,0199 voor '*de novo'*, en < 0,0001 voor 'niet *de novo*'.

Wegens het significante interactie-effect tussen de behandeling en ENF werd de primaire analyse uitgevoerd voor 2 ENF-strata (patiënten met hernieuwd of geen gebruik van ENF versus patiënten met *de novo* gebruik van ENF). De week 48-resultaten van de gecombineerde gegevens van DUET-1 en DUET-2 tonen aan dat de etravirine-arm superieur was aan de placebo-arm, ongeacht of ENF *de novo* was gebruikt (p = 0,0199) of niet (p < 0,0001). De resultaten van deze analyse (week 48) volgens ENF-stratum worden getoond in tabel 4.

Aanzienlijk minder patiënten in de etravirine-arm bereiken een klinisch eindpunt (door aids bepaalde ziekte en/of sterfte) dan in de placebo-arm (p = 0,0408).

Tabel 5 toont een subgroepanalyse van de virologische respons (gedefinieerd als een virale lading < 50 kopieën van hiv-1 RNA/ml) in week 48 naar virale lading en aantal CD4-cellen op *baseline* (gecombineerde gegevens DUET).

Tabel 5: DUET-1 en DUET-2 gecombineerde gegevens

Subgroepen	**Aantal deelnemers met hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml in week 48**	
	Etravirine + BR N = 599	**Placebo + BR N = 604**
Baseline hiv-1 RNA		
< 30.000 kopieën/ml	75,8%	55,7%
≥ 30.000 en < 100.000 kopieën/ml	61,2%	38,5%
≥ 100.000 kopieën/ml	49,1%	28,1%
Baseline aantal CD4-cellen (x 10^6/l)		
< 50	45,1%	21,5%
≥ 50 en < 200	65,4%	47,6%
≥ 200 en < 350	73,9%	52,0%
≥ 350	72,4%	50,8%

Opmerking: gegevensregistratie volgens het TLOVR-algoritme (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response)

Baseline-genotype of -fenotype en virologische resultaatanalyses
In DUET-1 en DUET-2 ging de aanwezigheid bij aanvang van 3 of meer van de volgende mutaties: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A en G190S, (etravirine RAM's) gepaard met een verminderde virologische respons op etravirine (zie tabel 6). Deze afzonderlijke mutaties deden zich voor in aanwezigheid van andere NNRTI RAM's. V179F was nooit aanwezig zonder Y181C.

Conclusies betreffende de relevantie van bijzondere mutaties of mutatiepatronen zijn onderhevig aan verandering naarmate er meer gegevens beschikbaar komen. Het wordt aanbevolen om altijd actuele interpretatiesystemen te raadplegen bij het analyseren van de resultaten van een resistentietest.

Tabel 6: Percentage deelnemers met < 50 kopieën van hiv-1 RNA/ml in week 48 ten opzichte van het aantal etravirine RAM's op *baseline* in de niet wegens viraal falen uitgesloten populatie van de gecombineerde gegevens uit de studies DUET-1 en DUET-2

Baseline* aantal etravirine RAM's	**Etravirine-armen N = 549**	
	Hergebruik/geen gebruik van ENF	*de novo* ENF
Alle waarden	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-armen N = 569	
Alle waarden	37,1% (147/396)	64,1% (93/145)

* Etravirine RAM's = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S
Opmerking: alle patiënten in de DUET-studies kregen een achtergrondbehandeling bestaande uit darunavir/rtv, door de onderzoeker geselecteerde NRTI's en optioneel enfuvirtide.

De aanwezigheid van alleen K103N, de meest voorkomende NNRTI-mutatie bij aanvang in DUET-1 en DUET-2, werd niet geïdentificeerd als een mutatie die gepaard ging met resistentie tegen etravirine. Verder had de aanwezigheid van deze mutatie alleen geen invloed op de respons in de etravirine-arm. Er zijn extra gegevens nodig om conclusies te kunnen trekken over de invloed van K103N in combinatie met andere NNRTI-mutaties.

Gegevens uit de DUET-studies suggereren dat de mate van toename ('fold change'; FC) in EC_{50} voor etravirine op *baseline* een voorspellende factor was voor het virologisch resultaat, waarbij een geleidelijk afnemende respons werd waargenomen bij een 3- tot een 13-voudige toename (FC > 3 en FC > 13).
FC-subgroepen zijn gebaseerd op de geselecteerde patiëntenpopulaties in DUET-1 en DUET-2 en zijn niet bedoeld als waarden voor de definitieve klinische gevoeligheidsbreekpunten voor etravirine.

Exploratieve één-op-één vergelijking met proteaseremmer bij proteaseremmer-naïeve patiënten (studie TMC125-C227)
TMC125-C227 was een exploratieve, gerandomiseerde, open studie met actieve controle voor het evalueren van de werkzaamheid en de veiligheid van etravirine in een behandelingsplan, dat met de huidige indicatie niet is goedgekeurd. In de studie TMC125-C227 werd etravirine (N = 59) toegediend met twee door de onderzoeker geselecteerde NRTI's (d.w.z. zonder een ritonavir-gebooste PI) en werd vergeleken met een door de onderzoeker geselecteerde combinatie van een PI met 2 NRTI's (N = 57). De studiepopulatie omvatte PI-naïeve, NNRTI-ervaren patiënten met aanwijzingen voor resistentie tegen NNRTI's.

In week 12 was de virologische respons groter in de controle-PI-arm (-2,2 $\log_{10}$ kopieën/ml t.o.v. *baseline*; n = 53) vergeleken met de etravirine-arm (-1,4 $\log_{10}$ kopieën/ml t.o.v. *baseline*; n = 40). Dit verschil tussen behandelingsarmen was statistisch significant.

Op basis van deze studieresultaten wordt etravirine niet aanbevolen voor gebruik in combinatie met alleen N(t)RTI's bij patiënten die virologisch gefaald hebben op een behandeling met NNRTI's en N[t]RTI's.

Pediatrische patiënten

Met antiretrovirale geneesmiddelen voorbehandelde pediatrische patiënten (6 tot 18 jaar)
PIANO is een enkelarminge fase II-studie die de farmacokinetiek, veiligheid, tolerantie en werkzaamheid van etravirine evalueerde bij 101 met hiv-1 geïnfecteerde en met antiretrovirale geneesmiddelen voorbehandelde pediatrische patiënten van 6 tot 18 jaar en met een lichaamsgewicht van minstens 16 kg. In de studie werden patiënten opgenomen op een stabiel, maar virologisch falend, antiretroviraal behandelingsschema, met een bevestigde plasma hiv-1 RNA *viral load* van ≥ 500 kopieën/ml. Vereist was dat het virus bij screening gevoelig was voor etravirine.

Op *baseline* was het mediane plasma hiv-1 RNA 3,9 $\log_{10}$ kopieën/ml en het mediane aantal CD4-cellen 385 x 10^6 cellen/l.

Tabel 7: Virologische respons (ITT - TLOVR), verandering vanaf *baseline* in $\log_{10}$ *viral load* (NC = F), en verandering vanaf *baseline* in CD4-percentage en *cell count* (NC = F) in week 24 in de TMC125-C213 en gecombineerde DUET-studies

Studie **Leeftijd bij screening** **Behandelgroep**	**TMC125-C213** **6 tot < 12 jaar** **ETR** **N = 41**	**TMC125-C213** **12 tot < 18 jaar** **ETR** **N = 60**	**TMC125-C213** **6 tot < 18 jaar** **ETR** **N = 101**	**Gecombineerde DUET-studies** **≥ 18 jaar** **ETR** **N = 599**
Virologische parameters				
Viral load < 50 kopieën/ml in week 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Viral load < 400 kopieën/ml in week 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
≥ 1 $\log_{10}$ verlaging vanaf *baseline* in week 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Verandering vanaf *baseline* in $\log_{10}$ *viral load* (kopieën/ml) in week 24, gemiddelde (SE) en mediaan (bereik)	-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 parameters				
Verandering vanaf *baseline* in CD4 *cell count* (x 10^6 cellen/l), gemiddelde (SE) en mediaan (bereik)	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)
Verandering vanaf *baseline* in CD4-percentage, mediaan (bereik)	4% (-9; 20)	3% (-4; 14)	4% (-9; 20)	3% (-7; 23)

N = aantal deelnemers met gegevens; n = aantal observaties.

In week 48 had 53,5% van alle pediatrische patiënten een bevestigde ondetecteerbare *viral load* van < 50 hiv-1 RNA kopieën/ml volgens het TLOVR-algoritme. Het aandeel pediatrische patiënten met < 400 hiv-1 RNA kopieën/ml was 63,4%. De gemiddelde verandering in plasma hiv-1 RNA van *baseline* tot week 48 was -1,53 $\log_{10}$ kopieën/ml en de gemiddelde stijging van het aantal CD4-cellen vanaf *baseline* was 156 x 10^6 cellen/l.

Met antiretrovirale geneesmiddelen voorbehandelde pediatrische patiënten (1 tot 6 jaar)

TMC125-C234/IMPAACT P1090 is a fase I/II-studie die de farmacokinetiek, veiligheid, tolerantie en werkzaamheid van INTELENCE evalueerde bij 20 met hiv-1 geïnfecteerde en met antiretrovirale geneesmiddelen voorbehandelde pediatrische patiënten van 2 tot 6 jaar (Cohort I) en 6 met hiv-1 geïnfecteerde en met antiretrovirale geneesmiddelen voorbehandelde pediatrische patiënten van 1 tot 2 jaar (Cohort II). In Cohort III (≥ 2 maanden tot < 1 jaar) waren geen patiënten ingesloten. De studie sloot patiënten in die gedurende minstens 8 weken een virologisch falend antiretroviraal behandelregime gebruikten of die gedurende minstens 4 weken hun behandeling hadden onderbroken, met een voorgeschiedenis van virologisch falen tijdens behandeling met antiretrovirale geneesmiddelen, met een bevestigde plasma hiv-1 RNA *viral load* van > 1.000 kopieën/ml en zonder bewijs van fenotypische resistentie tegen etravirine bij screening.

Tabel 8 geeft een samenvatting van de resultaten van de virologische respons voor de TMC125-C234/IMPAACT P1090-studie.

Tabel 8: Virologische respons (ITT-FDA Snapshot*) in week 48 in de TMC125-C234/IMPAACT P1090 -studie

	Cohort I ≥2 tot <6 jaar (N = 20)	**Cohort II ≥1 tot <2 jaar (N = 6)**
Baseline		
Plasma hiv-1 RNA	4,4 $\log_{10}$ kopieën/ml	4,4 $\log_{10}$ kopieën/ml
Mediane aantal CD4+ cellen Mediane percentage CD4+ op *baseline*	817,5 × 10^6 cellen/l (27,6%)	1.491,5 × 10^6 cellen/l (26,9%)
Week 48		
Virologische respons (*viral load* in plasma <400 hiv-1 RNA kopieën/ml)	16/20 (80,0%)	1/6 (16,7%)
Mediane verandering in plasma hiv-1 RNA vanaf *baseline* tot week 48	-2,31 $\log_{10}$ kopieën/ml	-0,665 $\log_{10}$ kopieën/ml
Mediane verandering in CD4+ t.o.v. *baseline*	298,5 × 10^6 cellen/l (5,15%)	0 × 10^6 cellen/l (-2,2%)

N=aantal proefpersonen per behandelgroep.

* Intent-to-treat-FDA Snapshot benadering.

Subgroepanalyses lieten zien dat de virologische respons [hiv-RNA <400 kopieën/ml] voor proefpersonen met een leeftijd van 2 tot 6 jaar 100,0% was [6/6] voor de proefpersonen die de etravirine-tablet heel doorslikten, 100% [4/4] voor proefpersonen die een combinatie namen van zowel etravirine uiteengevallen in vloeistof als hele etravirinetabletten en 60% [6/10] voor proefpersonen die etravirine uiteengevallen in vloeistof innamen. Van de 4 proefpersonen die geen virologische respons

vertoonden en die etravirine uiteengevallen in vloeistof innamen, vertoonden er 3 virologisch falen en hadden moeite met de therapietrouw, en één stopte vóór week 48 vanwege bijwerkingen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met INTELENCE in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met infectie met het humaan immunodeficiëntievirus, zoals vastgesteld in het pediatrisch implementatieplan (PIP) bij de toegekende indicatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Zwangerschap en postpartum

Een studie bij 15 zwangere vrouwen waarbij etravirine (200 mg tweemaal daags) tijdens het tweede en het derde zwangerschapstrimester en postpartum werd geëvalueerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen liet zien dat de blootstelling aan totaal etravirine tijdens de zwangerschap in het algemeen hoger was dan postpartum. Dit was in mindere mate zo voor de blootstelling aan ongebonden etravirine (zie rubriek 5.2). Er waren in deze studie geen nieuwe klinisch relevante bevindingen op het gebied van veiligheid bij de moeders of de pasgeborenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van etravirine zijn geëvalueerd bij volwassen gezonde deelnemers en bij volwassen en pediatrische reeds behandelde patiënten met hiv-1. De blootstelling aan etravirine was bij patiënten met hiv-1 lager (35-50%) dan bij gezonde personen.

Tabel 9: Populatie-farmacokinetische schattingen van etravirine 200 mg tweemaal daags bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen (geïntegreerde gegevens van week 48 uit fase III-studies)*

Parameter	Etravirine 200 mg tweemaal daags N = 575
AUC_{12h} (ng•h/ml)	
Geometrisch gemiddelde ± standaarddeviatie	4.522 ± 4.710
Mediaan (bereik)	4.380 (458 - 59.084)
C_{0h} (ng/ml)	
Geometrisch gemiddelde ± standaarddeviatie	297 ± 391
Mediaan (bereik)	298 (2 - 4.852)

* Alle met hiv-1 geïnfecteerde personen die waren opgenomen in de klinische fase III-studies kregen darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags als onderdeel van hun *background regimen*. Daarom verklaren de schattingen voor de farmacokinetische parameters in de tabel reducties in de farmacokinetische parameters van etravirine als gevolg van gelijktijdige toediening van etravirine met darunavir/ritonavir.

NB: De mediane voor eiwitbinding gecorrigeerde EC_{50} voor MT4-cellen geïnfecteerd met hiv-1/IIIB *in vitro* = 4 ng/ml.

Absorptie

Aangezien geen intraveneuze formulering van etravirine beschikbaar is, is de absolute biologische beschikbaarheid van etravirine niet bekend. Na orale toediening met voedsel wordt de maximale plasmaconcentratie van etravirine doorgaans binnen 4 uren bereikt.
Bij gezonde deelnemers wordt de absorptie van etravirine niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van oraal ranitidine of omeprazol, d.w.z. geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen.

Invloed van voedsel op de absorptie
De systemische blootstelling (AUC) aan etravirine was ongeveer 50% lager als etravirine in nuchtere toestand werd toegediend in vergelijking met toediening na een maaltijd. INTELENCE moet dan ook na een maaltijd worden genomen.

Distributie

Etravirine bindt voor ongeveer 99,9% aan plasma-eiwitten, hoofdzakelijk aan albumine (99,6%) en α_1-zuur glycoproteïne (97,66%-99,02%) *in vitro*. De distributie van etravirine in compartimenten

buiten het plasma (b.v. cerebrospinale vloeistof, genitale afscheidingsproducten) is bij de mens niet geëvalueerd.

Biotransformatie

In-vitro-experimenten met humane levermicrosomen (HLM's) wijzen uit dat etravirine hoofdzakelijk een oxidatieve metabolisering ondergaat door het cytochroom CYP450 (CYP3A)-systeem in de lever en, in mindere mate, door de CYP2C-familie, gevolgd door glucuronidatie.

Eliminatie

Na toediening van een radioactief gemerkte dosis ^{14}C-etravirine kon respectievelijk 93,7% en 1,2% van de toegediende dosis ^{14}C-etravirine in resp. de feces en de urine teruggevonden worden. Onveranderd etravirine vertegenwoordigde 81,2% tot 86,4% van de toegediende dosis in de feces. Onveranderd etravirine in de feces is waarschijnlijk niet-geabsorbeerd geneesmiddel. Onveranderd etravirine werd niet aangetoond in de urine. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van etravirine was ongeveer 30-40 uur.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten (van 1 tot 18 jaar)
De farmacokinetiek van etravirine bij 122 met hiv-1 geïnfecteerde en met antiretrovirale geneesmiddelen voorbehandelde pediatrische patiënten van 1 tot 18 jaar liet zien dat de toegediende op het lichaamsgewicht gebaseerde doseringen leidden tot een blootstelling aan etravirine die vergelijkbaar was met die bij volwassenen die 200 mg etravirine tweemaal daags kregen (zie rubrieken 4.2 en 5.2). De populatie-farmacokinetische schattingen voor de AUC_{12h} en de C_{0h} van etravirine staan samengevat in onderstaande tabel.

Tabel 10: Farmacokinetische (PK) parameters voor etravirine bij met hiv-1 geïnfecteerde en met antiretrovirale geneesmiddelen voorbehandelde pediatrische patiënten van 1 tot 18 jaar (TMC125-C234/IMPAACT P1090 [analyse na 48 weken, intensieve PK] en PIANO [analyse na 48 weken, populatie-PK]))

Leeftijdsbereik (jaar)	**≥ 1 jaar tot < 2 jaar (Cohort II)**	**≥ 2 jaar tot < 6 jaar (Cohort I)**	**6 jaar tot < 18 jaar**
Parameter	**Etravirine N = 6**	**Etravirine N = 15**	**Etravirine N = 101**
AUC_{12h} (ng•h/ml)			
Geometrisch gemiddelde ± standaarddeviatie	3.328 ± 3.138	3.824 ± 3.613	3.729 ± 4.305
Mediaan (bereik)	3.390 (1.148 - 9.989)	3.709 (1.221 - 12.999)	4.560 (62 - 28.865)
C_{0h} (ng/ml)			
Geometrisch gemiddelde ± standaarddeviatie	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
Mediaan (bereik)	147 (0[a] - 503)	180 (54 - 908)	287 (2 - 2.276)

[a] Eén proefpersoon in Cohort II had bij het bezoek voor intensieve PK voorafgaand aan dosering een etravirineconcentratie onder de detectielimiet.

Ouderen
Een populatie-farmacokinetische analyse bij patiënten met hiv toonde aan dat de farmacokinetische eigenschappen van etravirine in het geëvalueerde leeftijdsbereik (18 tot 77 jaar), waaronder 6 deelnemers van 65 jaar of ouder, niet aanzienlijk uiteenlopen (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

Geslacht
Tussen mannen en vrouwen zijn geen significante farmacokinetische verschillen waargenomen. In de studies was een beperkt aantal vrouwen opgenomen.

Ras
Een populatie-farmacokinetische analyse van etravirine bij patiënten met hiv wees niet op duidelijke verschillen in de blootstelling aan etravirine tussen deelnemers van blanke, Latijns-Amerikaanse of negroïde afkomst. De farmacokinetische eigenschappen in andere rassen zijn niet voldoende geëvalueerd.

Leverinsufficiëntie
Etravirine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd en geëlimineerd. In een vergelijkende studie werden 8 patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A) vergeleken met 8 gepaarde controles, en 8 patiënten met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B) werden vergeleken met 8 gepaarde controles. De farmacokinetische uitkomst na herhaalde toediening van etravirine bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie veranderde niet. Concentraties ongebonden product zijn echter niet gemeten. Verhoogde blootstelling aan het ongebonden product kan verwacht worden. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen, maar bij patiënten met matige leverinsufficiëntie wordt voorzichtigheid geadviseerd. INTELENCE werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) en wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Co-infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus
Een populatie-farmacokinetische analyse van de studies DUET-1 en DUET-2 toonde een verminderde klaring (mogelijk leidend tot verhoogde blootstelling en verandering van het veiligheidsprofiel) van etravirine bij hiv-patiënten met een co-infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus. Gezien de beperkte gegevens die beschikbaar zijn over patiënten met een co-infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus dient men bijzonder voorzichtig te zijn als INTELENCE bij deze patiënten wordt toegepast (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Nierinsufficiëntie
De farmacokinetische eigenschappen van etravirine zijn niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De resultaten van een massa-balansonderzoek met radioactief gemerkt ^{14}C-etravirine lieten zien dat < 1,2% van de toegediende dosis etravirine met de urine wordt uitgescheiden. Aangezien geen onveranderde stof in de urine werd aangetoond, is de invloed van een nierinsufficiëntie op de eliminatie van etravirine naar verwachting minimaal. Aangezien etravirine sterk aan plasma-eiwitten bindt, is het onwaarschijnlijk dat het in belangrijke mate door hemodialyse of peritoneale dialyse geëlimineerd zal worden (zie rubriek 4.2).

Zwangerschap en postpartum
Studie TMC114HIV3015 evalueerde etravirine 200 mg tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen bij 15 zwangere vrouwen tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap en postpartum. De blootstelling aan totaal etravirine na inname van etravirine 200 mg tweemaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime was tijdens de zwangerschap in het algemeen hoger dan postpartum (zie tabel 11). De verschillen waren minder uitgesproken voor blootstelling aan ongebonden etravirine.
Bij vrouwen die etravirine 200 mg tweemaal daags kregen, werden tijdens de zwangerschap hogere gemiddelde waarden voor C_{max}, AUC_{12h} en C_{min} waargenomen dan postpartum. De gemiddelde waarden van deze parameters tijdens het tweede en derde zwangerschapstrimester waren vergelijkbaar.

Tabel 11: Farmacokinetische resultaten van totaal etravirine na toediening van etravirine 200 mg tweemaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime tijdens het tweede zwangerschapstrimester, het derde zwangerschapstrimester en postpartum

Farmacokinetiek van etravirine Gemiddelde ± SD (mediaan)	**Etravirine 200 mg tweemaal daags postpartum N = 10**	**Etravirine 200 mg tweemaal daags 2de trimester N = 13**	**Etravirine 200 mg tweemaal daags 3de trimester N = 10[a]**
C_{min}, ng/ml	269 ± 182 (284)	383 ± 210 (346)	349 ± 103 (371)

C_{max}, ng/ml	569 ± 261 (528)	774 ± 300 (828)	785 ± 238 (694)
$AUC_{12h,}$ h*ng/ml	5.004 ± 2.521 (5.246)	6.617 ± 2.766 (6.836)	6.846 ± 1.482 (6.028)

[a] N = 9 voor AUC_{12h}

Elke proefpersoon diende als haar eigen controle, en bij een intra-individuele vergelijking waren de waarden voor C_{min}, C_{max} en AUC_{12h} van totaal etravirine tijdens het tweede zwangerschapstrimester respectievelijk 1,2-, 1,4- en 1,4-voudig verhoogd ten opzichte van postpartum, en tijdens het derde zwangerschapstrimester respectievelijk 1,1-, 1,4- en 1,2-voudig verhoogd ten opzichte van postpartum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologisch onderzoek met etravirine is uitgevoerd bij muizen, ratten, konijnen en honden. De belangrijkste doelorganen bij muizen waren de lever en het bloedstollingssysteem. Hemorragische cardiomyopathie werd alleen bij mannelijke muizen waargenomen en werd als secundair aan een ernstige door het vitamine K-systeem gemedieerde coagulopathie beschouwd. De belangrijkste doelorganen bij ratten waren de lever, de schildklier en het bloedstollingssysteem. De blootstelling bij muizen was equivalent aan die bij de mens, terwijl zij bij ratten lager was dan de klinische blootstelling bij toediening van de aanbevolen dosis. Bij honden werden veranderingen in de lever en de galblaas waargenomen bij blootstellingen die ongeveer 8 maal hoger waren dan de waargenomen humane blootstelling bij de aanbevolen dosis (d.w.z. 200 mg tweemaal daags).

In een onderzoek bij ratten was er geen invloed op het paringsgedrag of op de vruchtbaarheid bij blootstellingen die equivalent waren aan die bij de mens bij de klinisch aanbevolen dosis. Bij ratten en konijnen was er geen teratogeen effect van etravirine bij blootstellingen equivalent met die bij de mens bij de aanbevolen klinische dosis. Bij een blootstelling van het moederdier equivalent aan de blootstelling als gevolg van de aanbevolen klinische dosis, had etravirine geen effect op de ontwikkeling van de jongen tijdens de lactatie of na het spenen.

Etravirine was niet carcinogeen bij ratten en mannelijke muizen. Bij vrouwelijke muizen werd een verhoging in de incidentie van hepatocellulaire adenomen en carcinomen gezien. De waargenomen hepatocellulaire bevindingen bij vrouwelijke muizen worden over het algemeen beschouwd als specifiek voor knaagdieren, geassocieerd met inductie van leverenzymen, en zijn van beperkt belang voor de mens. In de hoogste doseringen was de systemische blootstelling aan etravirine (op basis van de AUC) 0,6 keer (muizen) en 0,2-0,7 keer (ratten) de blootstelling die bij mensen optreedt bij de aanbevolen therapeutische dosis (200 mg tweemaal daags).
In vitro- en *in vivo* studies met etravirine gaven geen aanwijzingen voor mutagene eigenschappen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

INTELENCE 25 mg tabletten

Hypromellose
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal watervrij silicium
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat
Lactosemonohydraat

INTELENCE 100 mg tabletten

Hypromellose
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal watervrij silicium

Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat
Lactosemonohydraat

INTELENCE 200 mg tabletten

Hypromellose
Verkiezelde microkristallijne cellulose
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal watervrij silicium
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

INTELENCE 25 mg tabletten

2 jaar.
8 weken na openen van de fles.

INTELENCE 100 mg tabletten

2 jaar.

INTELENCE 200 mg tabletten

2 jaar.
6 weken na openen van de fles.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke fles en de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht. De zakjes met droogmiddel niet verwijderen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

INTELENCE 25 mg tabletten

De fles is een hoge-densiteit-polyethyleen (HDPE) plastic fles met een inhoud van 120 tabletten en 2 zakjes met droogmiddel, voorzien van een polypropyleen (PP) kindveilige sluiting.
Elke doos bevat één fles.

INTELENCE 100 mg tabletten

De fles is een hoge-densiteit-polyethyleen (HDPE) plastic fles met een inhoud van 120 tabletten en 3 zakjes met droogmiddel, voorzien van een polypropyleen (PP) kindveilige sluiting.
Elke doos bevat één fles.

INTELENCE 200 mg tabletten

De fles is een hoge-densiteit-polyethyleen (HDPE) plastic fles met een inhoud van 60 tabletten en 3 zakjes met droogmiddel, voorzien van een polypropyleen (PP) kindveilige sluiting.
Elke doos bevat één fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Patiënten die de tablet(ten) niet in zijn (hun) geheel kunnen inslikken, mogen de tabletten in een glas water uiteen laten vallen. De patiënt moet instructie krijgen het volgende te doen:
- de tablet(ten) in 5 ml (1 koffielepel) water leggen, of in minstens genoeg vloeistof om het geneesmiddel te bedekken,
- goed roeren totdat het water er melkachtig uitziet,
- indien gewenst meer water toevoegen, of anders sinaasappelsap of melk (patiënten mogen de tabletten niet in sinaasappelsap of melk leggen zonder ze eerst in water te leggen),
- onmiddellijk opdrinken,
- het glas verschillende keren spoelen met water, sinaasappelsap of melk en het spoelsel iedere keer volledig doorslikken om ervoor te zorgen dat de patiënt de hele dosis inneemt.

INTELENCE tablet(ten) uiteengevallen in vloeistof dienen te worden ingenomen vóór andere vloeibare antiretrovirale middelen die gelijktijdig dienen te worden gebruikt.

De patiënt en zijn/haar zorgverlener dienen instructie te krijgen om contact op te nemen met de voorschrijvend arts als de patiënt niet de hele dosis die uiteengevallen is in vloeistof kan innemen (zie rubriek 4.4).

Gebruik van warme (> 40°C) of koolzuurhoudende dranken moet worden vermeden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 augustus 2008
Datum van laatste verlenging: 23 augustus 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/10/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).