KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INTELENCE 100 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Etravirin	100 mg

Yardımcı madde :

Laktoz monohidrat	160 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Bir yüzünde "T125" diğer yüzünde "100" baskısı olan beyaz ya da beyazımsı renkte oval tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

INTELENCE, diğer antiretroviral ilaçlar ile kombinasyon şeklinde, non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü (NNRTI) direnci olanlar dahil, antiretroviral tedavi görmüş erişkin hastalarda, insan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) infeksiyonu tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

INTELENCE kullanımına tedavi öyküsü ve mümkün olduğunda, direnç testleri sonrasında başlanmalıdır.

NNRTI ve nükleozid ya da nükleotid reverse transkriptaz inhibitörü (N[t]RTI) içeren ilaç kullanımı ile virolojik başarısızlık görülmüş hastalarda, INTELENCE'ın sadece N(t)RTI'lar ile kombinasyon şeklinde kullanılması önerilmemektedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır. INTELENCE, mutlaka diğer antiretroviral tıbbi ürünler ile kombinasyon halinde verilmelidir.

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen INTELENCE dozu, yemek sonrası oral yolla günde iki kere (b.i.d.) 200 mg'dır (100 mg'lık iki tablet) (bkz. Bölüm 5.2).

Unutulan dozlar:

Eğer hasta bir INTELENCE dozunu olağan zamanında almamış ise, olağan doz zamanından sonraki 6 saat içinde almak koşuluyla INTELENCE'ı ilk öğününden hemen sonra mümkün olduğunca çabuk alması ve bir sonraki INTELENCE dozunu normal zamanında alması söylenmelidir.

Eğer hasta bir INTELENCE dozunu olağan zamanından sonraki 6 saatten daha uzun süreyle almayı unutmuş ise, hastaya atlanan dozu almaması ve daha sonra olağan doz uygulama şemasına devam etmesi söylenir.

Uygulama şekli:

Oral yoldan alınır.

Hastalara tabletlerin su ile birlikte, bütün olarak yutulması söylenmelidir. INTELENCE tableti bütün yutamayan hastalar, tabletleri bir bardak su içinde eritebilirler. Uygulamadan önce tıbbi ürünün dispersiyonu için uygulanacak talimatlar:

Tabletlerini bütün olarak yutamayan hastalar, bir bardak suda eritip içebilirler. Bu durumda hastalar aşağıdaki şekilde bilgilendirilmelidir:

- Tabletleri 5 ml (bir çay kaşığı) suya ya da en azından ilacı kaplamaya yetecek miktarda su içerisine koyunuz,
- süt görünümünü alıncaya kadar iyice karıştırınız,
- isterseniz daha fazla su ekleyiniz ya da alternatif olarak portakal suyu veya süt de ekleyebilirsiniz (tableti su eklemeden önce portakal suyu ya da sütün içine koymayınız.);
- hemen içiniz;
- gerekli dozun tamamını alabilmeniz için, bardağı suyla, portakal suyuyla veya sütle birkaç kere çalkalayıp içeriğini içiniz.

INTELENCE'ı sıcak (>40 °C) ya da karbonatlı içecekler ile içmeyiniz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ya da orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru A ya da B) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir; INTELENCE orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Etravirinin farmakokinetik özellikleri şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru C) olan hastalarda incelenmemiştir. Bu sebeple, INTELENCE şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Çocuklar (12 yaşından küçük) ve ergenler (12 ile 17 yaş):

Çocuklar ve ergenlerde INTELENCE tedavisi önerilmemektedir. INTELENCE'ın bu popülasyonlardaki güvenlilik ve etkililiği halen araştırma altındadır.

Geriyatrik popülasyon :

65 yaş üzeri hastalarda kullanımına ilişkin bilgiler kısıtlıdır (bkz. Bölüm 5.2), dolayısıyla bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etravirin ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalara mevcut antiretroviral ilaç tedavisinin HIV enfeksiyonunu tedavi etmediği ve kan ya da cinsel ilişki yoluyla başkalarına HIV geçişi riskini önlemediği iletilmelidir. Hasta tarafından uygun önlemlerin alınmasına devam edilmesi için gerekli uyarılar yapılmalıdır.

INTELENCE ideal olarak hastayı enfekte eden virüse etki gösteren başka antiretroviral ilaçlarla kombine edilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V ve G190A/S mutasyonlarından 3 ya da daha fazlasını bulunduran viral suşun enfekte ettiği hastalarda etravirine karşı azalmış bir virolojik yanıt gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Belirli mutasyonların veya mutasyonel örüntülerin (patern) önemine ilişkin çıkarımlar ek veri elde edildiğinde değişebilir, bu nedenle, direnç test sonuçlarının analizi için mutlaka güncel yorumlama sistemlerine başvurulması önerilir.

Etravirinin raltegravir veya maravirok ile kombine kullanımına ilişkin olarak ilaç-ilaç etkileşim verileri dışında (bkz. Bölüm 4.5) başka veri bulunmamaktadır.

Şiddetli deri ve aşırı duyarlılık reaksiyonları:

INTELENCE ile şiddetli, potansiyel olarak hayatı tehdit edici, ölümcül deri reaksiyonları bildirilmiştir; Stevens-Johnson Sendromu ve eritema multiforme seyrek olarak (≥1/10,000 ile <1/1,000) bildirilmiştir. Şiddetli deri reaksiyonları gelişmesi durumunda INTELENCE hemen kesilmelidir.

Klinik veriler sınırlıdır ve NNRTI kullanımıyla ilişkili deri reaksiyonu öyküsü bulunan hastalarda deri reaksiyonlarının riskinde bir artış olabileceği gözardı edilemez. Bu tür hastalarda, özellikle şiddetli deri reaksiyonu öyküsü olan hastalarda dikkat edilmelidir.

INTELENCE kullanımıyla, DRESS (eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaca bağlı deri döküntüsü) ve TEN (toksik epidermal nekroliz) de dahil olmak üzere, bazen fatal olabilen şiddetli aşırı duyarlılık sendromu vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). DRESS sendromu döküntü, ateş, eozinofili ve sistemik tutulum (buna şiddetli döküntü veya ateşin eşlik ettiği döküntü, genel kırıklık hali, halsizlik, kas veya eklem ağrıları, şişlikler, oral lezyonlar, konjunktivit, hepatit ve eozinofili dahil olup bunlarla sınırlı değildir) ile karakterizedir. Semptomların ortaya çıkma süresi genellikle 3-6 hafta civarındadır ve vakaların çoğunda ilacın kesilmesi ve kortikosteroid tedavisine başlanması ile birlikte iyileşme görülür.

Hastalar, şiddetli döküntü veya aşırı duyarlılık reaksiyonlarının görülmesi durumunda tıbbi tavsiye almaları konusunda bilgilendirilmelidir. Tedavi görürken aşırı duyarlılık tanısı alan hastalarda INTELENCE derhal kesilmelidir.

Şiddetli döküntü başladıktan sonra INTELENCE tedavisinin kesilmesinin geciktirilmesi yaşamı tehdit edici boyutta bir reaksiyonla sonuçlanabilir.
Aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeniyle tedavisi durdurulan hastalarda, yeniden INTELENCE tedavisine başlanmamalıdır.

Döküntü:

INTELENCE tedavisi ile döküntü gelişebildiği bildirilmiştir. Döküntüler sıklıkla hafif ile orta şiddette ve tedavinin ikinci haftasında ortaya çıkmıştır; 4. haftadan sonra ise seyrektir. Döküntü çoğunlukla kendini sınırlayıcı özelliktedir ve genel olarak tedaviye devam edildiğinde 1-2 hafta içinde kaybolur. INTELENCE kadınlara reçete edilirken, hekimler döküntü insidansının kadın hastalarda daha yüksek olduğu unutmamalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Yaşlılar :

Geriyatrik hastalardaki deneyim sınırlıdır: Faz III çalışmalarda, 65 yaş ve üzerinde 6 hasta ve 56-64 yaşlarında 53 hasta INTELENCE kullanmıştır. 55 yaş üzeri hastalarda advers olayların tipi ve insidansı, daha genç hastalarda görülenler ile benzerdir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Eşlik eden hastalığı bulunan hastalar:

Karaciğer yetmezliği:

Etravirin primer olarak karaciğerde metabolize ve elimine edilir; plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Serbest ilaç maruziyetine bağlı etkiler olabilir (bu konuda çalışma yapılmamıştır) ve bu yüzden orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. INTELENCE'ın farmakokinetik özellikleri şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru C) olan hastalarda araştırılmadığından, bu hasta grubunda kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Aynı zamanda HBV (hepatit B virüsü) veya HCV (hepatit C virüsü) ile enfekte olan hastalar: Mevcut veriler kısıtlı olduğundan, aynı zamanda hepatit B veya C virüsü ile enfekte olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Karaciğer enzimlerinde artış olasılığı riski gözardı edilemez.

Yağların redistrubisyonu (Yağların yeniden dağılımı):

Antiretroviral kombinasyon tedavisi (KART), HIV infeksiyonlu hastalarda vücut yağ dağılımında değişim (lipodistrofi) ile ilişkili bulunmuştur. Bu olayların uzun dönemli sonuçları henüz bilinmemektedir. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Viseral lipomatöz ile proteaz inhibitörleri (PI'lar) ve lipoatrofi ile nükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri (NRTI'lar) arasında bir bağlantı olduğu öne sürülmüştür. Daha yüksek lipodistrofi riski, ileri yaş gibi bireysel faktörler ve daha uzun süreli antiretroviral tedavi ve bununla ilişkili metabolik bozukluklar gibi ilaç ile ilişkili faktörler ile bağlantılı bulunmuştur. Bu nedenle, klinik muayenenin yağların yeniden dağılımına ilişkin fiziksel bulguların değerlendirilmesini de içermesi gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

İmmün yeniden yapılanma sendromu :

KART başlandığında, şiddetli immün yetmezliği olan HIV infesksiyonlu hastalarda, asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı patojenlere karşı enflamatuvar bir reaksiyon ortaya çıkabilir ve ciddi klinik durumlara veya semptomların ağırlaşmasına yol açabilir. Bu gibi reaksiyonlar tipik olarak, antiretroviral kombinasyon tedavisinin ilk haftalarında ya da aylarında gözlenmiştir. Konuya ilişkin örnekler sitomegalovirüs retiniti, yaygınlaşmış ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jiroveci* pnömonisidir. Enflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerekli olduğunda tedavi başlatılmalıdır.

İmmün reaktivasyon söz konusu olduğunda otoimmün hastalıkların (Graves hastalığı gibi) da görüldüğü bildirilmiştir; ancak, bu tür hastalıkların başlama zamanı değişkendir ve bu olaylar tedaviye başlandıktan aylar sonra görülebilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Osteonekroz:

Etiyolojisi birden çok faktöre (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immün supresyon, yüksek vücut kitle indeksi dahil) bağlı kabul edilse de, özellikle ilerlemiş HIV hastalığı ve/veya uzun süreli KART'a maruz kalan hastalarda osteonekroz vakaları

bildirilmiştir. Hastalara eklem ağrısı, eklem sertliği veya hareket güçlüğü yaşamaları halinde tıbbi yardım almaları önerilmelidir.

İlaçlarla etkileşim:

Etravirine virolojik yanıtı önemli ölçüde bozabilecek belirgin bir farmakokinetik etkileşim (etravirinin EAA değerlerinde %76 azalma) nedeniyle, etravirinin tipranavir veya ritonavir ile kombine edilmesi önerilmez.

İlaçlarla etkileşim hakkında daha fazla bilgi için bölüm 4.5'e bakınız.

Laktoz intoleransı ve laktaz yetmezliği:

Her tablet 160 mg laktoz içermektedir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon gibi ender kalıtsal problemleri olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etravirine maruziyet derecesini etkileyen tıbbi ürünler:

Etravirin; sitokrom CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2C19 tarafından metabolize edilir ve bunu metabolitlerin üridin difosfat glukuronozil transferaz (UDPGT) tarafından glukuronidasyonu izler. CYP3A4, CYP2C9 ya da CYP2C19'u indükleyen ilaçlar, etravirin klerensini artırarak etravirin plazma konsantrasyonlarında azalmaya yol açabilir.

INTELENCE ile CYP3A4, CYP2C9 ya da CYP2C19'u inhibe eden ilaçların birlikte kullanılması, etravirin klerensini azaltabilir ve etravirin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir.

Etravirin kullanımından etkilenen ilaçlar:

Etravirin CYP3A4 enzimini zayıf şekilde indükler. INTELENCE ile primer olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilen ilaçların birlikte alınması, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarında azalmaya, dolayısıyla terapötik etkilerinin azalmasına veya etki sürelerinin kısalmasına neden olabilir.

Etravirin CYP2C9 ve CYP2C19'un zayıf bir inhibitörüdür. Etravirin aynı zamanda, P-glikoproteininin de zayıf bir inhibitörüdür. Primer olarak CYP2C9 ya da CYP2C19 tarafından

metabolize edilen ya da P-glikoproteini tarafından taşınan ilaçlar ile birlikte kullanılması, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir ve dolayısıyla, bu ilaçların terapötik etkilerini artırabilir veya etki sürelerini uzatabilir ya da advers olay profillerini değiştirebilir.

Bazı antiretroviral ve non-antiretroviral ilaçlar ile bilinen ve teorik etkileşimler aşağıda Tablo 1'de listelenmiştir.

Etkileşim tablosu

Etravirin ile birlikte alınan tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler Tablo 1'de sıralanmıştır (artış "↑", azalma "↓" ve değişiklik olmaması " ↔ ", etkileşim çalışmasının yapılmamış olması " ND " ve güven aralığı " GA " olarak belirtilmiştir).

Tablo 1: DİĞER TIBBİ ÜRÜNLER İLE ETKİLEŞİMLER VE DOZAJ ÖNERİLERİ		
Terapötik alanlara göre tıbbi ürünler	**İlaç düzeyleri üzerindeki etkiler** **En Küçük Kareler Ortalama Oran** **(%90 GA; 1.00 = Etki yok)**	**Birlikte uygulamayla ilgili öneriler**
ANTİ-İNFEKTİFLER		
Antiretroviraller		
NRTI'lar		
Didanozin Günde tek doz 400 mg	didanozin EAA ↔ 0.99 (0.79-1.25) C_{min} ND C_{max} ↔ 0.91 (0.58-1.42) etravirin EAA ↔ 1.11 (0.99-1.25) C_{min} ↔ 1.05 (0.93-1.18) C_{max} ↔ 1.16 (1.02-1.32)	Didanozin ve etravirinin FK parametreleri üzerinde anlamlı bir etkisi görülmemiştir. INTELENCE ve didanozin kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir.
Tenofovir disoproksil fumarat	tenofovir EAA ↔ 1.15 (1.09-1.21)	Tenofovir ve etravirinin FK parametreleri üzerinde

Günde tek doz 300 mg	C_{min} ↑ 1.19 (1.13-1.26) C_{max} ↑ 1.15 (1.04-1.27) <u>etravirin</u> EAA ↓ 0.81 (0.75-0.88) C_{min} ↓ 0.82 (0.73-0.91) C_{max} ↓ 0.81 (0.75-0.88)	anlamlı bir etkisi görülmemiştir. INTELENCE ve tenofovir kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir.
Diğer NRTI'lar	Araştırılmamıştır, ancak diğer NRTI'ların (örn. abakavir, emtrisitabin, lamivudin, stavudin ve zidovudin) primer renal eliminasyon yoluna dayanılarak hiçbir etkileşim beklenmemektedir.	Etravirin, doz ayarlamaları yapılmaksızın bu NNRTI'ler ile birlikte kullanılabilir.
NNRTI'lar		
Efavirenz Nevirapin Rilpivirin	İki NNRTI'nın kombine kullanmanın yararı gösterilmemiştir. INTELENCE ile efavirenz veya neviprapinin birlikte kullanımı, etravirinin plazma konsantrasyonunda anlamlı bir azalmaya ve INTELENCE'ın terapötik etkisinde azalmasına neden olabilir. INTELENCE ile rilpivirinin birlikte kullanımı, rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı bir azalmaya ve rilpivirinin terapötik etkisinin azalmasına neden olabilir.	INTELENCE ile diğer NNRTI'larin birlikte kullanılması önerilmez.

*HIV PI'ler - D*esteksiz (yani düşük doz ritovanir ile kombine *ku*llanılma*dan)*		
Indinavir	INTELENCE ile indinavirin birlikte kullanımı, indinavirin plazma konsantrasyonunda anlamlı bir azalmaya ve indinavirin terapötik etkisinde azalmaya neden olabilir.	INTELENCE'ın indinavir ile birlikte kullanılması önerilmez.
Nelfinavir	Araştırılmamıştır. INTELENCE'ın birlikte kullanımda nelfinavirinin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenir.	INTELENCE'ın nelfinavirin ile birlikte kullanılması önerilmez.
*HIV PI'lar - D*estekli (yani düşük doz ritovanir ile *birlikte)*		
Atazanavir/ritonavir Günde bir kere 300/100 mg	atazanavir EAA ↓ 0.86 (0.79-0.93) C_{min} ↓ 0.62 (0.55-0.71) C_{max} ↔ 0.97 (0.89-1.05) etravirin EAA ↑ 1.30 (1.18-1.44) C_{min} ↑ 1.26 (1.12-1.42) C_{max} ↑ 1.30 (1.17-1.44)	INTELENCE ve atazanavir/ritonavir doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir .
Darunavir/ritonavir Günde iki kere 600/100 mg	darunavir EAA ↔ 1.15 (1.05-1.26) C_{min} ↔ 1.02 (0.90-1.17) C_{max} ↔ 1.11 (1.01-1.22) etravirin EAA ↓ 0.63 (0.54-0.73) C_{min} ↓ 0.51 (0.44-0.61) C_{max} ↓ 0.68 (0.57-0.82)	INTELENCE ve darunavir/ritonavir doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir (bkz. bölüm 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir	amprenavir	INTELENCE ile birlikte

Günde iki kere 700/100 mg	EAA ↑ 1.69 (1.53-1.86) C_{min} ↑ 1.77 (1.39-2.25) C_{max} ↑ 1.62 (1.47-1.79) etravirin EAA ↔ [a] C_{min} ↔ [a] C_{max} ↔ [a]	kullanıldığında amprenavir/ritonavir ve fosamprenavir/ritonavir dozlarının azaltılması gerekebilir. Doz azaltımı için oral solüsyonun kullanılması düşünülebilir.
Lopinavir/ritonavir (tablet) Günde iki kere 400/100 mg	lopinavir EAA ↔ 0.87 (0.83-0.92) C_{min} ↓ 0.80 (0.73-0.88) C_{max} ↔ 0.89 (0.82-0.96) etravirine EAA ↓ 0.65 (0.59-0.71) C_{min} ↓ 0.55 (0.49-0.62) C_{max} ↓ 0.70 (0.64-0.78)	INTELENCE ve lopinavir/ritonavir doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.
Sakinavir/ritonavir Günde iki kere 1,000/100 mg	sakinavir EAA ↔ 0.95 (0.64-1.42) C_{min} ↓ 0.80 (0.46-1.38) C_{max} ↔ 1.00 (0.70-1.42) etravirin EAA ↓ 0.67 (0.56-0.80) C_{min} ↓ 0.71 (0.58-0.87) C_{max} ↓ 0.63 (0.53-0.75)	INTELENCE ve saqinavir/ritonavir doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.
Tipranavir/ritonavir Günde iki kere 500/200 mg	tipranavir EAA ↑ 1.18 (1.03-1.36) C_{min} ↑ 1.24 (0.96-1.59) C_{max} ↑ 1.14 (1.02-1.27) etravirin EAA ↓ 0.24 (0.18-0.33) C_{min} ↓ 0.18 (0.13-0.25) C_{max} ↓ 0.29 (0.22-0.40)	INTELENCE'ın tipranavir/ritonavir ile birlikte alınması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

CCR5 Antagonistleri		
Maravirok Günde iki kere 300 mg Maravirok/darunavir/ ritonavir Günde iki kere 150/600/100 mg	maravirok EAA ↓ 0.47 (0.38-0.58) C_{min} ↓ 0.61 (0.53-0.71) C_{max} ↓ 0.40 (0.28-0.57) etravirin EAA ↔ 1.06 (0.99-1.14) C_{min} ↔ 1.08 (0.98-1.19) C_{max} ↔ 1.05 (0.95-1.17) maravirok* EAA ↑ 3.10 (2.57-3.74) C_{min} ↑ 5.27 (4.51-6.15) C_{max} ↑ 1.77 (1.20-2.60) * maravirok 150 mg b.i.d. ile kıyaslandığında	Fosamprenavir/ritonavir hariç, güçlü CYP3A inhibitörleri (örn. güçlendirilmiş PI'lar) varlığında INTELENCE ile kombine edilmek için önerilen maravirok dozu günde iki kere 150 mg'dir (maravirok dozu günde iki kere 300 mg). INTELENCE için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.4).
Füzyon inhibitörleri		
Enfuvirtid Günde iki kere 90 mg	etravirin* EAA ↔[a] $C_{0\ saat}$ ↔[a] Enfuvirtid konsantrasyonları araştırılmamıştır ve hiçbir etki beklenmez. * popülasyon farmakokinetik analizine göre	Birlikte kullanıldıklarında INTELENCE veya enfuvirtid için herhangi bir etkileşim beklenmez.
İntegraz Strand Transfer İnhibitörleri		
Raltegravir Günde iki kere 400 mg	raltegravir EAA ↓ 0.90 (0.68-1.18) C_{min} ↓ 0.66 (0.34-1.26) C_{max} ↓ 0.89 (0.68-1.15) etravirin EAA ↔ 1.10 (1.03-1.16)	INTELENCE ve raltegravir doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.

	C_{min} ↔ 1.17 (1.10-1.26) C_{max} ↔ 1.04 (0.97-1.12)	
ANTİARİTMİKLER		
Digoksin Tek doz 0.5 mg	digoksin EAA ↑ 1.18 (0.90-1.56) C_{min} ND C_{max} ↑ 1.19 (0.96-1.49)	INTELENCE ve digoksin doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir. INTELENCE ile kombine edildiğinde digoksin kan düzeylerinin izlenmesi önerilir.
Amiodaron Bepridil Disopramid Flekainid Lidokain (sistemik) Meksiletin Propafenon Kinidin	Araştırılmamıştır. INTELENCE'ın bu antiaritmiklerin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir.	Antiaritmikler INTELENCE ile birlikte kullanıldıklarında dikkatli olunmalı ve mümkünse terapötik konsantrasyon takip edilmelidir.
ANTİBİYOTİKLER		
Azitromisin	Araştırılmamıştır. Azitromisinin biliyer yoldan eliminasyonu nedeniyle, azitromisin ile INTELENCE arasında ilaç etkileşimi beklenmez.	INTELENCE ve azitromisin doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.
Klaritromisin Günde iki kere 500 mg	klaritromisin EAA ↓ 0.61 (0.53-0.69) C_{min} ↓ 0.47 (0.38-0.57) C_{max} ↓ 0.66 (0.57-0.77) 14-OH- klaritromisin EAA ↑ 1.21 (1.05-1.39)	Etravirin, klaritromisin maruziyetini azaltmıştır; ancak aktif metaboliti olan 14-OH-klaritromisin konsantrasyonlarını artırmıştır.

	C_{min} ↔ 1.05 (0.90-1.22) C_{max} ↑ 1.33 (1.13-1.56) <u>etravirin</u> EAA ↑ 1.42 (1.34-1.50) C_{min} ↑ 1.46 (1.36-1.58) C_{max} ↑ 1.46 (1.38-1.56)	14-OH-klaritromisinin, *Mycobacterium avium* kompleksine (MAK) karşı etkililiği az olduğundan bu patojene karşı etkililik değiştirilebilir; bu nedenle MAK tedavisi için klaritromisine alternatif ilaçlar düşünülmelidir.
ANTİKOAGÜLANLAR		
Varfarin	Araştırılmamıştır. INTELENCE'ın varfarinin plazma konsantrasyonlarını yükseltmesi beklenir.	Varfarin INTELENCE ile kombine edildiğinde uluslararası normalize oranın (INR) izlenmesi önerilir.
ANTİKONVÜLSANLAR		
Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin	Araştırılmamıştır. Karbamazepin, fenobarbital ve fenitoinin, etravirin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir.	Kombine edilmeleri önerilmez.
ANTİFUNGALLER		
Flukonazol Günde bir kere 200 mg sabah	<u>flukonazol</u> EAA ↔ 0.94 (0.88-1.01) C_{min} ↔ 0.91 (0.84-0.98) C_{max} ↔ 0.92 (0.85-1.00) <u>etravirin</u> EAA ↑ 1.86 (1.73-2.00) C_{min} ↑ 2.09 (1.90-2.31) C_{max} ↑ 1.75 (1.60-1.91)	INTELENCE ve flukonazol doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.
İtrakonazol	Araştırılmamıştır.	INTELENCE ve bu

Ketokonazol Posakonazol	Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan posakonazolün, etravirinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. İtrakonazol ve ketokonazol güçlü birer CYP3A4 inhibitörü olmalarının yanında, aynı zamanda CYP3A4'ün substratıdırlar. İtrakonazol veya ketokonazol ile INTELENCE'ın eş zamanlı sistemik kullanımı, etravirinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. INTELENCE aynı anda itrakonazol veya ketokonazolün plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.	antifungaller doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.
Vorikonazol Günde iki kere 200 mg	<u>vorikonazol</u> EAA ↑ 1.14 (0.88-1.47) C_{min} ↑ 1.23 (0.87-1.75) C_{max} ↓ 0.95 (0.75-1.21) <u>etravirin</u> EAA ↑ 1.36 (1.25-1.47) C_{min} ↑ 1.52 (1.41-1.64) C_{max} ↑ 1.26 (1.16-1.38)	INTELENCE ve vorikonazol doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.
ANTİMALARYALLER		
Artemeter/ Lumefantrin 0, 8, 24, 36, 48 ve 60. saatlerde 6 doz 80/480 mg	<u>artemeter</u> EAA ↓ 0.62 (0.48-0.80) C_{min} ↓ 0.82 (0.67-1.01) C_{max} ↓ 0.72 (0.55-0.94) <u>dihidroartemisinin</u>	INTELENCE ve artemeter/lumefantrin birarada kullanırken antimalaryal yanıtın yakından izlemi gerekir;

	EAA ↓ 0.85 (0.75-0.97) C_{min} ↓ 0.83 (0.71-0.97) C_{max} ↓ 0.84 (0.71-0.99) <u>lumefantrin</u> EAA ↓ 0.87 (0.77-0.98) C_{min} ↔ 0.97 (0.83-1.15) C_{max} ↔ 1.07 (0.94-1.23) <u>etravirin</u> EAA ↔ 1.10 (1.06-1.15) C_{min} ↔ 1.08 (1.04-1.14) C_{max} ↔ 1.11 (1.06-1.17)	çünkü artemeterin ve aktif metaboliti olan dihidroartemisin maruziyetinde önemli bir azalma antimalaryal etkililiği azaltabilir. INTELENCE için doz ayarlamasına gerek yoktur.
ANTİMİKOBAKTERİYELLER		
Rifampisin Rifapentin	Araştırılmamıştır. Rifampisin ve rifapentinin etravirinin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir. INTELENCE desteklenmiş bir PI ile kombine olarak kullanılmalıdır. Rifampisinin desteklenmiş PI'ler ile kombine kullanımı kontrendikedir.	Kombinasyon önerilmemektedir.
Rifabutin Günde bir kere 300 mg	Desteklenmiş PI ile birlikte kullanım: Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Eldeki verilere dayanarak etravirinin plazma konsantrasyonlarında bir azalma beklenirken, rifabutinin ve özellikle de 25-	Etravirin maruziyetinde azalma riski ve rifabutinin ve 25-O-desasetil-rifabutin maruziyetinde artış riski nedeniyle, INTELENCE desteklenmiş PI ve rifabutin ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

	O-desasetil-rifabutin plazma konsantrasyonlarında bir artış beklenir. Desteklenmiş PI'sız kullanım: (etravirin için önerilen endikasyon dışında): <u>rifabutin</u> EAA ↓ 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-desasetil-rifabutin</u> EAA ↓ 0.83 (0.74-0.92) C_{min} ↓ 0.78 (0.70-0.87) C_{max} ↓ 0.85 (0.72-1.00) <u>etravirin</u> EAA ↓ 0.63 (0.54-0.74) C_{min} ↓ 0.65 (0.56-0.74) C_{max} ↓ 0.63 (0.53-0.74)	Virolojik yanıtın ve rifabutinle ilişkili advers reaksiyonların yakından izlenmesi önerilir. Kullanılacak rifabutin dozunu ayarlamak için ilgili desteklenmiş PI'nin ürün bilgisine bakınız.
BENZODİYAZEPİNLER		
Diazepam	Araştırılmamıştır. Etravirinin, diazepamın plazma konsantrasyonlarını yükseltmesi beklenir.	Diazepama alternatif ilaçların kullanımı düşünülmelidir.
KORTİKOSTEROİDLER		
Dekzametazon (sistemik)	Araştırılmamıştır. Deksametazonun etravirinin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir.	Özellikle kronik kullanımda sistemik dekzametazon dikkatli kullanılmalı veya alternatif ilaçlar düşünülmelidir.

ÖSTROJEN-BAZLI KONTRASEPTİFLER		
Etinilestradiol Günde bir kere 0.035 mg Noretindron Günde bir kere 1 mg	<u>etinilestradiol</u> EAA ↑ 1.22 (1.13-1.31) C_{min} ↔ 1.09 (1.01-1.18) C_{max} ↑ 1.33 (1.21-1.46) <u>noretindron</u> EAA ↔ 0.95 (0.90-0.99) C_{min} ↓ 0.78 (0.68-0.90) C_{max} ↔ 1.05 (0.98-1.12) <u>etravirin</u> EAA ↔a C_{min} ↔a C_{max} ↔a	INTELENCE ile kombine edilmiş östrojen-bazlı ve/veya progesteron-bazlı kontraseptifler doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir.
HEPATİT C VİRÜSÜNE (HCV) DOĞRUDAN ETKİLİ ANTİVİRALLER		
Ribavirin	Araştırılmamıştır, ancak ribavirinin renal yoldan elimine edilmesi nedeniyle bir etkileşim beklenmez.	INTELENCE ve ribavirin kombinasyonu doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir.
Telaprevir 8 saatte bir 750 mg	<u>telaprevir</u> EAA ↓ 0.84 (0.71-0.98) C_{max} ↓ 0.90 (0.79-1.02) C_{min} ↓ 0.75 (0.61-0.92) <u>etravirin</u> EAA ↔ 0.94 (0.85-1.04) C_{max} ↔ 0.93 (0.84-1.03) C_{min} ↔ 0.97 (0.86-1.10)	INTELENCE ve telaprevir kombinasyonu doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir.
BİTKİSEL ÜRÜNLER		
St John's wort *(Hypericum perforatum)*	Araştırılmamıştır. St. John's Wort *(Hypericum perforatum)* bitkisinin etravirinin plazma	Kombinasyon önerilmez.

	konsantrasyonlarını azaltması beklenir.	
HMG CO-A REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Atorvastatin Günde bir kere 40 mg	atorvastatin EAA ↓ 0.63 (0.58-0.68) C_{min} ND C_{max} ↑ 1.04 (0.84-1.30) 2-OH-atorvastatin EAA ↑ 1.27 (1.19-1.36) C_{min} ND C_{max} ↑ 1.76 (1.60-1.94) etravirin EAA ↔ 1.02 (0.97-1.07) C_{min} ↔ 1.10 (1.02-1.19) C_{max} ↔ 0.97 (0.93-1.02)	INTELENCE ve atorvastatin kombinasyonu herhangi bir doz ayarlaması yapmaksızın verilebilir, ancak atorvastatin dozunun klinik yanıta göre değiştirilmesi gerekebilir.
Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Araştırılmamıştır. Pravastatin ile INTELENCE arasında etkileşim beklenmez. Lovastatin, rosuvastatin ve simvastatin CYP3A4 substratıdırlar ve INTELENCE ile birlikte uygulanmaları HMG Co-A redüktaz inhibitörünün plazma konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilir. Fluvastatin ve rosuvastatin CYP2C9 tarafından metabolize edilirler ve INTELENCE ile	Bu HMG Co-A redüktaz inhibitörleri için doz ayarlaması gerekebilir.

	birlikte uygulanmaları HMG Co-A redüktaz inhibitörünün plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir.	
H_2-RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ		
Ranitidin Günde iki kere 150 mg	<u>Etravirin</u> EAA ↓ 0.86 (0.76-0.97) C_{min} ND C_{max} ↓ 0.94 (0.75-1.17)	INTELENCE, H_2 reseptör antagonistleri ile doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.
İMMÜNSUPRESANLAR		
Siklosporin Sirolimus Takrolimus	Araştırılmamıştır. Etravirinin siklosporin, sirolimus ve takrolimus plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir.	Sistemik immünsupresanlar ile birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır, çünkü INTELENCE ile birlikte uygulandıklarında siklosporin, sirolimus ve takrolimusun plazma konsantrasyonları etkilenebilir.
NARKOTİK ANALJEZİKLER		
Metadon Günde bir kere kişiye özel olarak 60 mg ile 130 mg arası değişen dozlarda	<u>R(-) metadon</u> EAA ↔ 1.06 (0.99-1.13) C_{min} ↔ 1.10 (1.02-1.19) C_{max} ↔ 1.02 (0.96-1.09) <u>S(+) metadon</u> EAA ↔ 0.89 (0.82-0.96) C_{min} ↔ 0.89 (0.81-0.98) C_{max} ↔ 0.89 (0.83-0.97) <u>etravirin</u> EAA ↔[a] C_{min} ↔[a]	INTELENCE ile birarada uygulandığı sırada veya daha sonra klinik duruma göre metadon dozajında değişiklik yapılması gerekmemiştir.

	C_{max} ↔[a]	
FOSFODİESTERAZ, TİP 5 (PDE-5) İNHİBİTÖRLERİ		
Sildenafil Günde bir kere 50 mg Tadalafil Vardenafil	<u>sildenafil</u> EAA ↓ 0.43 (0.36-0.51) C_{min} ND C_{max} ↓ 0.55 (0.40-0.75) <u>N-desmethyl-sildenafil</u> EAA ↓ 0.59 (0.52-0.68) C_{min} ND C_{max} ↓ 0.75 (0.59-0.96)	PDE-5 inhibitörleri ile INTELENCE'ın birlikte kullanımında, arzulanan klinik etkiye ulaşabilmek için PDE-5 inhibitörünün dozunun ayarlanması gerekebilir.
TROMBOSİT AGREGASYON İNHİBİTÖRLERİ		
Klopidogrel	*In vitro* veriler etravirinin CYP2C19 üzerinde inhibitör özellikleri olduğunu göstermiştir. Bu nedenle etravirinin *in vivo* olarak da CYP2C19 inhibisyonu yaparak klopidogrelin aktif metabolitine metabolize olmasını inhibe edebilir. Bu etkileşimin klinik ilişkisi gösterilmemiştir.	Bir önlem olarak etravirin ile klopidogrelin birlikte kullanımı önerilmez.
PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ		
Omeprazol Günde bir kere 40 mg	<u>etravirin</u> EAA ↑ 1.41 (1.22-1.62) C_{min} ND C_{max} ↑ 1.17 (0.96-1.43)	INTELENCE, proton pompası inhibitörleriyle doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.
SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ (SSRI'lar)		
Paroksetin Günde bir kere 20 mg	<u>paroksetin</u> EAA ↔ 1.03 (0.90-1.18) C_{min} ↓ 0.87 (0.75-1.02)	INTELENCE, paroksetin ile doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.

	C_{max} ↔ 1.06 (0.95-1.20) etravirin EAA ↔ 1.01 (0.93-1.10) C_{min} ↔ 1.07 (0.98-1.17) C_{max} ↔ 1.05 (0.96-1.15)	

[a] karşılaştırma geçmişteki kontrole dayanmaktadır.

Not: İlaç-ilaç etkileşim çalışmalarında farklı etravirin formülasyon ve/veya dozları kullanılmış ve benzer maruziyetler ile sonuçlanmıştır, bu nedenle bir formülasyon için anlamlı olan etkileşimler, diğerleri için de anlamlıdır.

Pediatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6 Fertilite, gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Genel bir kural olarak gebe bir kadında antiretroviral tedaviye karar verilirken ve HIV ile enfekte bir kadından doğacak yenidoğan bebeğin vertikal HIV bulaşma riskini azaltmak için, fetus güvenliliğini karakterize etmede gebe kadınlardaki klinik deneyim kadar hayvanlarda yapılan çalışmaların da dikkate alınması gerekir.

Gebe sıçanlarda plasentadan geçiş bildirilmiştir, ancak INTELENCE'ın gebe kadınlarda plasentadan geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları gebelik, embriyonal / fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerinde doğrudan ya da dolaylı zararlı etki göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Hayvanlardaki çalışmalara dayanılarak, insanlarda

malformasyon riski olası gözükmemektedir. Klinik veriler güvenlilikle ilgili kuşku oluşturmamasına karşın çok kısıtlıdır.

Laktasyon dönemi

Etravirinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Genel bir kural olarak HIV'li annelerin HIV bulaşmasını önlemek için bebeklerini emzirmemeleri gerekir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Etravirinin fertilite üzerindeki etkileri hakkında insanlara ilişkin veri bulunmamaktadır. Sıçanlarda, INTELENCE tedavisiyle çiftleşme ya da fertilite üzerinde herhangi bir etki bulunmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

INTELENCE'ın araç ya da makine kullanma becerileri üzerine etkisi ya hiç bulunmaz ya da ihmal edilebilecek düzeydedir. INTELENCE ile tedavi edilenlerde görülen somnolans ve vertigo gibi advers ilaç reaksiyonlarının plaseboyla benzer sıklıkta olduğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). INTELENCE'ın hastanın araç ya da makine kullanma becerilerini değiştirebileceği yönünde kanıt bulunmamaktadır, ancak advers ilaç reaksiyonu profili dikkate alınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalardan elde edilen advers ilaç reaksiyonları :

Güvenlilik değerlendirmesi, antiretroviral tedavi görmüş HIV-1 enfeksiyonlu erişkin hastalar ile yürütülen Faz III plasebo-kontrollü araştırmalar DUET-1 ve DUET-2'de, 599'u INTELENCE alan (200 mg b.i.d.) 1203 hastaya ait tüm verilere dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1). Verileri birleştirilmiş bu çalışmalarda, INTELENCE kolundaki hastalar için ortanca ilaç maruziyeti değeri 52.3 haftadır.

Faz III çalışmalarda şiddetine bakılmaksızın bildirilen ve (INTELENCE kolunda insidansın %10 ya da daha fazla olduğu) advers ilaç reaksiyonları arasında en sık görülenleri döküntü (INTELENCE kolunda %19.2 iken plasebo kolunda %10.9), diyare (INTELENCE grubunda %18.0 iken plasebo kolunda %23.5), bulantı (INTELENCE kolunda %14.9 iken

plasebo kolunda %12.7) ve baş ağrısı (INTELENCE kolunda %10.9 iken plasebo kolunda %12.7) idi. Herhangi bir advers ilaç reaksiyonu nedeniyle tedaviyi kesme oranı INTELENCE alanlarda %7.2 iken plasebo verilenlerde %5.6 idi. Tedaviyi kesmeyi gerektiren advers ilaç reaksiyonları arasında en sık görüleni döküntüydü (INTELENCE kolunda %2.2 iken plasebo kolunda %0).

Döküntü çoğunlukla hafif ile orta derecede, genel olarak maküler ile makülopapüler ya da eritematöz idi, çoğunlukla tedavinin ikinci haftasında ortaya çıktı ve 4. haftadan sonra seyrekleşti. Döküntü çoğunlukla kendini sınırlayıcı nitelikteydi ve genel olarak tedavinin devamıyla 1-2 hafta içinde ortadan kayboldu (bkz. Bölüm 4.4). DUET çalışmalarında INTELENCE kolundaki kadınlarda döküntü insidansı erkeklere kıyasla daha yüksekti (evre 2 döküntü sıklığı kadınlarda 9/60 [%15.0] olarak bildirilmişken, bu sıklık erkeklerde 51/539 [9.5%] olarak bildirilmişti; döküntüye bağlı tedaviyi sonlandırma sıklığı kadınlarda 3/60 [5.0%] olarak bildirilmişken, bu oran erkeklerde 10/539 [1.9%] idi) (bkz. Bölüm 4.4). Döküntüye bağlı tedavi sonlandırmalarında ya da döküntü şiddetinde cinsiyet farkı bulunmamıştır. Klinik veriler kısıtlıdır ve NNRTI-ilişkili döküntü öyküsü olan hastalarda kutanöz reaksiyonların riskinde bir artış riski göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 4.4).

Sıralı advers etki listesi:

Orta derecede veya daha şiddetli (≥ evre 2) olan advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler) ve AİR olarak kabul edilen laboratuvar anormallikleri aşağıda liste halinde sunulmuştur. AİR'ler sistem organ sınıfı (SOS) ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklık dereceleri şu şekildedir:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ile <1/10); yaygın değil (≥1/1,000 ile <1/100); seyrek (≥1/10,000 ile <1/1,000); çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). DUET çalışmasına alınan hasta sayısı nedeniyle seyrek ve çok seyrek AİR'ler belirlenememiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: trombositopeni, anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: immün yeniden yapılanma sendromu, ilaç aşırı duyarlılığı.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: diabetes mellitus, hiperglisemi, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hiperlipidemi.

Yaygın olmayan: anoreksi, dislipidemi.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: anksiyete, uykusuzluk.

Yaygın olmayan: konfüzyonel durum, dezoriyentasyon, kabuslar, uyku bozuklukları, sinirlilik, anormal rüyalar.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: periferik nöropati, baş ağrısı.

Yaygın olmayan: konvülsiyon, senkop, amnezi, tremor, somnolans, parestezi, hipoestezi, hipersomni, dikkat bozuklukları.

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: bulanık görme.

Kulak ve içkulak hastalıkları

Yaygın olmayan: vertigo.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: miyokard enfarktüsü.

Yaygın olmayan: atriyal fibrilasyon, angina pektoris.

Vasküler hastalıklar

Yaygın: hipertansiyon.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: bronkospazm, efor dispnesi.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: gastroözofajiyal reflü hastalığı, diyare, kusma, bulantı, abdominal ağrı, flatulans, gastrit.

Yaygın olmayan: pankreatit, hematemez, stomatit, konstipasyon, abdominal distansiyon, ağız kuruluğu, öğürtü.

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: hepatit, hepatik steatozis, sitolitik hepatit, hepatomegali.

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Çok yaygın: döküntü.

Yaygın: lipohipertrofi, gece terlemeleri.

Yaygın olmayan: yüzde şişme, hiperhidroz, prurigo, cilt kuruluğu.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: böbrek yetmezliği.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: jinekomasti.

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar

Yaygın: bitkinlik.

Yaygın olmayan: uyuşukluk.

Diğer çalışmalarda gözlenen ve en azından orta şiddette olan diğer AİR'lar kazanılmış lipodistrofi, anjiyonörotik ödem, eritema multiforme ve hemorajik inme idi ve her biri hastaların en fazla %0.5'inde bildirilmiştir. Ayrıca, INTELENCE'ın klinik geliştirme aşamasında, Stevens-Johnson sendromu (seyrek; <%0.1) ve toksik epidermal nekroliz (çok seyrek < % 0.01) bildirilmiştir.

Laboratuvar bulgularında anormallikler:

INTELENCE kolunda plasebo koluna göre daha yüksek görülen (≥ %2) ve AİR olarak kabul edilen tedaviyle ilişkili laboratuvar sonuçlarındaki anormallikler (evre 3 ya da 4) şunlardı: amilaz, kreatinin, lipaz, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserit, glukoz, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde artış ile nötrofil ve lökosit sayısında azalma.

Bazı advers ilaç reaksiyonlarının tanımı

Lipodistrofi :

HIV enfeksiyonlu hastalarda antiretroviral kombinasyon tedavisi, periferik ve fasiyal subkutan yağ kaybı, karın içi ve visseral yağ artışı, meme hipertrofisi ve dorsoservikal yağ (buffalo hörgücü) birikimi de dahil olmak üzere vücuttaki yağdağılımının değişmesi (lipodistrofi) ile ilişkili bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

İmmün Yeniden Yapılanma Sendromu:

KART başlatıldığı sırada şiddetli immün yetmezliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda, asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı bir enflamatuar reaksiyon ortaya çıkabilir (immün rekonstitüsyon sendromu). Otoimmün hastalıkların (Graves hastalığı gibi) görülebileceği de bildirilmiştir; ancak, bu tür hastalıkların başlama zamanı değişkendir ve tedaviye başlandıktan aylar sonra ortaya çıkabilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Osteonekroz:

Özellikle, genel olarak risk faktörü kabul edilen durumlarda, ilerlemiş HIV hastalığı veya uzun süreli KART alan hastalarda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Görülme insidansı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Hepatit B ve/veya hepatit C virüsü ile ko-enfekte olan hastalar

DUET-1 ve DUET-2'nin birleştirilmiş analizinde INTELENCE ile tedavi edilen ko-enfekte hastalarda karaciğer ile ilgili olay insidansı, plasebo verilen ko-enfekte hastalardakinden yüksek olma eğilimindeydi. INTELENCE bu hasta grubunda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

INTELENCE ile pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen advers ilaç reaksiyonları :

INTELENCE tedavisi sırasında DRESS sendromu da dahil olmak üzere, aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bu aşırı duyarlılık reaksiyonları döküntü, ateş, eozinofili ve bazen organ tutulumuyla (bunlara şiddetli döküntü veya ateşin eşlik ettiği döküntü, genel kırıklık hali, halsizlik, kas veya eklemlerde ağrılar, blisterler, oral lezyonlar, konjunktivit, hepatit ve eozinofili dahil) karakterizedir (bkz. Bölüm 4.4).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

INTELENCE ile semptomatik doz aşımı hakkında bilgi bulunmamaktadır, ancak INTELENCE'ın en sık görülen AİR'larının, yani döküntü, diyare, bulantı ve baş ağrısının en yaygın semptomlar olması mümkündür. INTELENCE doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. INTELENCE doz aşımı tedavisi, hastanın vital bulguların izlenmesi ve klinik durumunun gözlemlenmesi dahil, genel destekleyici önlemlerden oluşur. Eğer endikasyon varsa, absorbe edilmemiş aktif maddenin eliminasyonu emezis ya da gastrik lavaj yoluyla sağlanmalıdır. Absorbe edilmemiş aktif maddenin uzaklaştırılmasına yardımcı olmak için, aynı zamanda aktif kömür uygulaması da kullanılabilir. Etravirin proteinlere yüksek oranda bağlandığı için, diyalizin aktif maddeyi önemli ölçüde uzaklaştırması mümkün görünmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanıma yönelik antiviraller, NNRTI (non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü)

ATC kodu: J05AG04

Etki mekanizması

Etravirin insan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1)'e yönelik bir NNRTI'dır. Etravirin doğrudan reverse transkriptaz enzimine (RT) bağlanır ve enzimin katalitik bölgesinde bozulmaya yol açarak, RNA-bağımlı ve DNA-bağımlı DNA polimeraz etkinliğini bloke eder.

Antiviral aktivite *(in vitro)*

Etravirin, T–hücre dizileri ve primer hücrelerde yabanıl tip HIV-1'e karşı 0.9 ile 5.5 nM arasındaki ortanca EC_{50} değerleriyle aktivite gösterir. Etravirin, EC_{50} değerleri sırası ile 0.3 ile 1.7 nM ve 11.5 ile 21.7 nM arasında olan HIV-1 grup M (A, B, C, D, E, F, G alt-tipleri) ve grup O primer izolatlarına karşı aktivite gösterir. Etravirin, ortanca EC_{50} değerleri 5.7 ile 7.2 nM arasında olan yabanıl tip HIV-2 virüslerine karşı *in vitro* aktivite göstermesine karşın, klinik veri bulunmadığından HIV-2 enfeksiyonunun tedavisi için önerilmemektedir. Etravirinin, NRTI ve/veya PI'lara dirençli HIV-1 viral suşlarına karşı etkinliğini muhafaza eder. Ek olarak etravirin NNRTI-dirençli 6,171 klinik izolatın %60'ına karşı EC_{50} değerlerinde ≤ 3 katlık bir değişim (Fold Change, FC) gösterir.

Direnç

Başlangıçta etravirinin NNRTI direncine göre etkinliği, esas olarak etravirinin darunavir/ritonavir ile kombine olarak verildiği çalışmalarda (DUET-1 and DUET-2) araştırılmıştır. Darunavir/ritonavir gibi güçlendirilmiş PI'lar, diğer antiretroviral sınıfından olanlarda görülen dirence daha yüksek bir engel göstermiştir. Etravirin ile düşük etki elde etmede kırılma noktası (başlangıçta etravirinle-ilişkili >2 mutasyon, bkz. klinik bulgular bölümü) etravirin güçlendirilmiş bir PI ile kombine olarak verildiğinde söz konusu olur. Bu kırılma noktası, güçlendirilmiş PI içermeyen antiretroviral kombinasyon tedavilerinde daha düşük olabilir.

DUET-1 ve DUET-2 isimli Faz III çalışmalarında, INTELENCE içeren rejime karşı virolojik başarısızlık gösteren hastalarda en yaygın olarak gelişen mutasyonlar V108I, V179F, V179I, Y181C ve Y181I olmuştur; ve bu mutasyonlar genellikle diğer mültipl NNRTI direnciyle ilişkili mutasyonların (RAM'lar) bulunduğu bir zeminde ortaya çıktılar. HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda INTELENCE ile yürütülen bütün çalışmalarda, en yaygın olarak şu mutasyonlar ortaya çıkmıştır: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C ve H221Y.

Çapraz-direnç

Etravirin içeren bir rejim virolojik olarak başarısızlıkla sonuçlandığında, hastaların efavirenz ve/veya nevirapin ile tedavi edilmesi önerilmez.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Tedavi deneyimli erişkin hastalar:

Temel çalışmalar

INTELENCE'ın etkililiğinin kanıtı, iki Faz III çalışması olan DUET-1 ve DUET-2'nin 48 haftalık verilerine dayanmaktadır. Bu araştırmalar tasarım olarak aynı idi ve her bir araştırmada INTELENCE için benzeri etkililik görüldü. Aşağıdaki sonuçlar, iki araştırmanın bir araya getirilmiş verileridir.

Çalışma özellikleri:

- Tasarım: randomize (1:1), çift-kör, plasebo-kontrollü.
- Tedavi: darunavir/ritonavir (DRV/rtv), araştırmacı tarafından seçilen N(t)RTI'lar ve opsiyonel olarak enfuvirtid (ENF) içeren bir arka-plan tedavisine ek olarak INTELENCE ile plasebo karşılaştırması,
- Çalışmaya alınma ana kriterleri:
  - Taramada plazma HIV-1 plazma virüs yükünün >5,000 HIV-1 RNA kopyası/ml olması
  - Taramada ya da daha önceki genotip analizinde 1 ya da daha fazla NNRTI direnciyle ilişkili mutasyon (RAM) (yani, arşivlenmiş direnç)
  - Taramada 3 ya da daha fazla primer PI mutasyonu
  - en az 8 haftadır stabil bir antiretroviral rejimi kullanıyor olmak
- Tabakalama: Randomizasyon arka plan rejiminde ENF kullanma amacına, daha önce darunavir kullanılıp kullanılmadığına ve taramadaki viral yüke göre yapılmıştır.
- Virolojik yanıt, viral yükün tespit edilemez düzeyde olduğunun doğrulanmış olması (< 50 HIV-1 RNA kopya/ml) olarak tanımlanmıştır.

Etkililik sonuçlarının özeti:

Tablo 3: DUET-1 ve DUET-2 çalışmalarına ait 48 haftalık toplu verileri			
	INTELENCE + TR N=599	Plasebo + TR N=604	Tedavi farklılığı (%95 GA)
Başlangıç özellikleri			
Medyan plazma HIV-1 RNA	4.8 $\log_{10}$ kopya/ml	4.8 $\log_{10}$ kopya/ml	

Medyan CD4 hücre sayısı	99 x 10^6 hücre/l	109 x 10^6 hücre/l	
Sonuçlar			
Doğrulanmış tespit edilemeyen viral yük (< 50 HIV-1 RNA kopya/ml)[a] n (%)			
Toplam	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
De novo olmayan ENF	254 (%57.0)	147 (%33.0)	%23.9 (%17.6; %30.3)f
< 400 HIV-1 RNA kopya/ml[a] n (%)	428 (%71.5)	286 (%47.4)	%24.1 (%18.7; % 29.5)[d]
HIV-1 RNA log_{10}; başlangıca göre ortalama azalma (log10 kopya/ml)[c]	-2.25	-1.49	-0.64 (-0.8; -0.5)[c]
CD4 hücre sayımı; başlangıca göre ortalama artış (x 10^6/l)[b]	+98.2	+72.9	24.4 (10.4; 38.5)[c]
AIDS'i tanımlayan herhangi bir hastalık ve/veya ölüm n (%)	35 (%5.8)	59 (%9.8)	-%3.9 (-%6.9; -%0.9)[e]

a. İmputasyonlar virolojik yanıtın kaybolmasına kadar geçen süre (TLOVR: Time to Loss of Virologic Response) algoritmasına göre yapılmıştır.

b. Çalışmayı tamamlayamamak başarısızlıktır (NC=F).

c. Tedavi farklılıkları, tabakalama faktörlerini kapsayan bir ANCOVA modelinden alınan En Küçük Kareler Ortalamalarına dayanmaktadır. HIV-1 RNA'daki ortalama azalma için P değeri < 0.0001; CD4 hücre sayımında ortalama değişim için P değeri= 0.0006.

d. Gözlenen yanıt oranları arasındaki farklılık için güven aralığı; strafikasyon faktörlerini içeren lojistik regresyon modelinden alınan P değeri < 0.0001.

e. Gözlenen yanıt oranları arasındaki farklılık için güven aralığı; P değeri= 0.0408.

f. Gözlenen yanıt oranları arasındaki farklılık için güven aralığı; CMH test kontrolünde ölçülen tabakalama faktörleri için P değeri *de novo* için 0.0199 ve *de novo* olmayan için < 0.0001'dir.

Tedavi ve ENF arasında anlamlı bir etkileşim etkisi bulunduğu için, primer analiz 2 ENF tabakası üzerinde yapıldı (tekrar ENF kullanan veya kullanmayan hastalar ile ilk kere ENF kullanan hastaların karşılaştırılması). DUET-1 ve DUET-2'nin birleştirilmiş analizinde 48. hafta sonuçları, ENF'nin ilk kere kullanılıp (P = 0.0199) kullanılmadığından (P < 0.0001) bağımsız olarak, INTELENCE kolunun plasebo koluna üstün olduğunu ortaya koymuştur. ENF tabakasına göre (48. hafta verileri) yapılan bu analizin sonuçları tablo 3'de gösterilmiştir.

INTELENCE kolunda, plasebo koluna kıyasla anlamlı olarak daha az sayıda hasta bir klinik sonlanım noktasına (AIDS-tanımlayıcı hastalıklar) ulaşmıştır (p = 0.0408).

Tablo 4'de 48. haftadaki virolojik yanıtı (viral yükün < 50 HIV-1 RNA kopya/ml olması şeklinde tanımlanır), başlangıçtaki viral yük ve CD4 sayısıyla karşılaştıran bir alt grup analizi (birleştirilmiş DUET verileri) sunulmuştur.

Tablo 4: DUET-1 ve DUET-2 toplu verileri

Alt gruplar	48. haftada HIV-1 RNA seviyeleri < 50 kopya/ml olan hastaların oranı	
	INTELENCE + TR N=599	Plasebo + TR N=604
Başlangıçtaki HIV-1 RNA		
< 30,000 kopya /ml	%75.8	%55.7
≥ 30,000 ve < 100,000 kopya/ml	%61.2	%38.5
≥ 100,000 kopya /ml	%49.1	%28.1
Başlangıçtaki CD4 sayısı (x 10^6/l)		
< 50	%45.1	%21.5

≥ 50 and < 200	%65.4	%47.6
≥ 200 and < 350	%73.9	%52.0
≥ 350	%72.4	%50.8

Not: İmputasyonlar virolojik yanıtın kaybolmasına kadar geçen süre (TLOVR) algoritmasına göre yapılmıştır.

Başlangıç genotip ya da fenotip ve virolojik *sonuç analizleri:*

DUET-1 ve DUET-2 çalışmalarında, başlangıçta aşağıdaki mutasyonlardan 3 ya da daha fazlasının bulunması, INTELENCE'a karşı virolojik yanıtın azalması ile ilişkili bulunmuştur: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A ve G190S (INTELENCE RAM'ları) (bkz. Tablo 5). Bu bireysel mutasyonlar, diğer NNRTI RAM'ların varlığında oluşmuştur. V179F hiçbir zaman Y181C yokluğunda görülmemiştir.

Belirli mutasyonların ya da mutasyonel paternlerin anlamlılığı ile ilgili olarak varılan sonuçlar, ek verilerin elde edilmesiyle değişebilir ve direnç testi sonuçlarının yorumlanmasında mutlaka güncel yorumlama sistemlerine başvurulması önerilir.

Tablo 5: Verileri birleştirilmiş DUET-1 ve DUET-2 çalışmalarında viral-olmayan başarısızlığın hariç tutulduğu popülasyonda, başlangıçtaki INTELENCE RAM'larına göre, 48. haftada < 50 HIV-1 RNA kopya/ml taşıyan hastaların oranı

Başlangıçta INTELENCE RAM sayısı*	Etravirin kolları N=549	
	Yeniden ENF kullanan / ENF kullanmayan	Yeniden ENF kullanan
Tüm aralıklar	%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)

	Plasebo kolları N=569	
Tüm aralıklar	%37.1 (147/396)	%64.1 (93/145)

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

Not: DUET çalışmalarındaki tüm hastalar darunavir/rtv, araştırmacı tarafından seçilen bir NRTI ve opsiyonel olarak enfuvirtidten oluşan bir temel şema kullanmıştır.

DUET-1 ve DUET-2'de başlangıçta en fazla bulunan NNRTI mutasyonu olan K103N'nin tek başına varlığı, INELENCE'a direnç ile ilişkili bir mutasyon olarak tanımlanmamıştır. Ayrıca, bu mutasyonun tek başına varlığı, INTELENCE kolundaki yanıtı etkilememiştir. Diğer NNRTI mutasyonlarıyla ilişkilendirildiğinde, K103N'nin etkisi üzerinde sonuca varmak için ilave verilere ihtiyaç vardır.

DUET çalışmalarından elde edilen veriler, etravirine karşı EC_{50} değerlerindeki bazal kat değişiminin (FC) FC 3 ve FC 13 üzerinde gözlenen kademeli olarak azalan yanıtlarla, virolojik sonucu öngördüren bir faktör olduğunu göstermektedir.

FC alt grupları DUET-1 ve DUET-2 çalışmalarındaki seçilmiş hasta popülasyonlarına göre belirlenmiş olup, INTELENCE için kesin klinik duyarlılık kırılma noktalarını temsil etmeleri gerekmez.

Hiç protez inhibitörü kullanmamış hastalarda araştırma amacıyla *proteaz inhibitörlü bire-bir* karşılaştırma (T*MC1*25-C22*7* çalışması)

TMC125-C227, INTELENCE'in mevcut endikasyon için onaylanmamış olan bir tedavi rejiminde INTELENCE'ın etkililik ve güvenliliğini araştıran randomize, aktif-kontrollü, açık-etiketli bir keşif çalışmasıdır. TMC125-C227 çalışmasında, hastalara araştırmacılar tarafından seçilen 2 NRTI (yani ritonavirle güçlendirilmiş bir PI olmaksızın) ile kombine olarak INTELENCE (N=59) verilmiş ve araştırmacılar tarafından seçilen 2 NRTI ile uygulanan bir PI tedavisi (N=57) karşılaştırılmıştır. Çalışma popülasyonu NNRTI'ye karşı dirençli olduğu bilinen daha önce hiç PI kullanmamış, NNRTI deneyimli hastalardan oluşmuştur.

On ikinci haftada kontrol-PI kolunda virolojik yanıt (başlangıç değerlerine göre -2.2 $\log^{10}$ kopya/ml; n=53), INTELENCE koluna göre (başlangıç değerlerine göre -1.4 $\log^{10}$ kopya/ml; n=40) daha fazla bulunmuştur. Tedavi kolları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bu çalışma sonuçlarına göre, INTELENCE'ın yalnızca NNRTI ve N(t)RTI içeren bir tedavi rejiminde virolojik başarısızlık görülen hastalarda N(t)RTI ile kombine edilmesi önerilmez.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Etravirinin farmakokinetik özellikleri yetişkin sağlıklı hastalarda ve HIV-1 ile enfekte tedavi deneyimli yetişkin hastalarda değerlendirilmiştir. Etravirine maruziyet, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında HIV-1 ile enfekte olan hastalarda daha düşüktür (%35-50).

Tablo 7: HIV-1 ile enfekte yetişkin hastalarda günde iki kere 200 mg etravirinin popülasyon farmakokinetik tahminleri (Faz III çalışmalarının 48. haftadaki toplu verileri)*

Parametre	**Günde iki kere 200 mg etravirin N=575**
$EAA_{12\ saat}$ (ng•saat/ml)	
Geometrik Medyan ± Standart Sapma	4,522 ± 4,710
Medyan (Aralık)	4,380 (458 - 59,084)
$C_{0\ saat}$ (ng/ml)	
Geometrik Medyan ± Standart Sapma	297 ± 391
Medyan (Aralık)	298 (2 - 4,852)

* Faz III çalışmaya dahil edilen tüm HIV-1 ile enfekte hastalar temel tedavi şeması olarak günde iki kere 600/100 mg darunavir/ritonavir almıştır. Bu nedenle, tabloda gösterilen farmakokinetik parametre tahminleri, etravirinin farmakokinetik parametrelerindeki INTELENCE'in darunavir/ritonavir ile kombine olarak kullanımına bağlı azalmaları açıklamaktadır.

Not: HIV-1/IIIB ile *in vitro* olarak enfekte edilen MT4 hücreleri için ayarlanmış EC_{50} medyan protein bağlanma değeri = 4 ng/ml.

Emilim :

Etravirinin intravenöz formülasyonu yoktur. Bu nedenle, INTELENCE'ın mutlak biyoyararlanımı bilinmemektedir. Yiyeceklerle birlikte oral uygulamadan sonra, maksimum etravirin plazma konsantrasyonu, genel olarak 4 saat içinde elde edilir.

Sağlıklı gönüllülerde etravirin emilimi, oral ranitidin ya da omeprazol gibi gastrik pH'yı artırdığı bilinen ilaçlar ile birlikte alınmasından etkilenmez.

Yiyeceklerin ilacın emilimi üzerindeki etkisi :

INTELENCE açlık durumunda uygulandığında sistemik etravirin maruziyeti (EAA), yemeklerden sonra alınmasına göre %50 oranında azalmıştır. Bu nedenle INTELENCE yemekten sonra alınmalıdır.

Dağılım:

Etravirin *in vitro* olarak, başta albümin (%99.6) ve α1-asit glikoprotein (%97.66-%99.02) olmak üzere, plazma proteinlerine yaklaşık %99.9 oranında bağlanır. Etravirinin plazma dışındaki kompartmanlara dağılımı (örn. serebrospinal sıvı, genital sistem sekresyonları) insanlarda değerlendirilmemiştir.

Biyotransformasyon :

İnsan karaciğer mikrozomlarıyla yapılan *in vitro* deneyler, etravirinin esas olarak hepatik sitokrom P450 (CYP3A) sistemi ve daha düşük bir oranda olmak üzere, CYP2C ailesi yoluyla oksidatif metabolizmaya uğradığını ve bunu glukuronidasyonun izlediğini göstermektedir.

Eliminasyon :

İşaretli bir ^{14}C-etravirin dozu uygulamasından sonra, uygulanan ^{14}C-etravirin dozunun, sırasıyla %93.7 ve %1.2'si feçes ve idrarda geri elde edilmiştir. Feçesteki değişmemiş etravirin, uygulanan dozun %81.2 ile %86.4'ünü oluşturmuştur. Feçesteki etravirin muhtemelen emilime uğramamış ilaçtır. İdrarda değişmemiş etravirin saptanmamıştır. Etravirinin terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 30-40 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

Pediatrik popülasyon

Etravirinin pediyatrik hastalardaki farmakokinetik özellikleri araştırılmaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

HIV enfeksiyonlu hastalardaki popülasyon farmakokinetik analizi, etravirinin farmakokinetik özelliklerinin değerlendirilen 18 ila 77 yaş aralığında (hastaların 6'sı 65 yaş ve üzeri idi) önemli ölçüde farklı olmadığını göstermiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Cinsiyet:

Erkekler ve kadınlar arasında anlamlı farmakokinetik farklılıklar gözlenmemiştir. Çalışmalara sınırlı sayıda kadın katılmıştır.

Irk:

Etravirinin HIV enfeksiyonlu hastalardaki popülasyon farmakokinetik analizi, etravirin sistemik düzeylerinin, beyaz, latin ve siyah ırktan gönüllüler arasında görünür bir farkın bulunmadığını göstermiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Etravirin primer olarak karaciğer tarafından metabolize ve elimine edilir. Hafif (Child-Pugh skoru A) karaciğer yetmezliği olan 8 hastanın 8 eşlenmiş kontrol, ve orta evrede (Child-Pugh skoru B) karaciğer yetmezliği olan 8 hastanın 8 eşlenmiş kontrol ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, etravirinin farklı dozlardaki farmakokinetik kullanımı, hafif ile orta evrede karaciğer yetmezlikli hastalarda değişmemiştir. Ancak serbest konsantrasyonlar değerlendirilmemiştir.

Bağlanmamış ilacın sistemik konsantrasyonlarında artış beklenebilir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir, ancak dikkatli olunması önerilir. INTELENCE şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru C) olan hastalarda araştırılmamıştır, bu nedenle bu hastalarda kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Hepatit B ve/veya hepatit C virüs ko-enfeksiyonu:

DUET-1 ve DUET-2 çalışmalarının popülasyon farmakokinetik analizlerinde, hepatit B ve/veya C virüs ko-enfeksiyonu olan HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda INTELENCE klerensinin azaldığı (potansiyel olarak ilaca maruziyeti arttıran ve güvenlilik profilini değiştiren) gösterilmiştir. Mevcut kısıtlı verilerin ışığında hepatit B ve/veya C virüsüyle ko-enfekte hastalarda INTELENCE kullanılacaksa özellikle dikkatli olunması gerekir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Böbrek yetmezliği :

Etravirinin farmakokinetik özellikleri böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Radyoaktif ^{14}C-etravirin ile yapılan bir kütle denge çalışmasının sonuçları, uygulanan etravirin dozunun <%1.2'sinin idrar ile atıldığını göstermiştir. İdrarda değişmemiş ilaç saptanmamıştır. Dolayısıyla böbrek yetmezliğinin etravirin eliminasyonu üzerindeki etkisinin minimum olması beklenmektedir. Etravirin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığı için, hemodiyaliz ya da periton diyalizi yoluyla önemli ölçüde uzaklaştırılması mümkün değildir (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Etravirin ile hayvan toksikoloji çalışmaları fareler, sıçanlar, tavşanlar ve köpekler üzerinde yürütülmüştür. Farelerde belirlenen en önemli hedef organlar karaciğer ve koagülasyon sistemi olmuştur. Hemorajik kardiyomiyopati sadece erkek farelerde gözlenmiştir ve vitamin K yolağının aracılık ettiği şiddetli koagülopatiye sekonder olduğu düşünülmüştür. Sıçanlarda belirlenen en önemli hedef organlar, karaciğer, tiroid ve koagülasyon sistemidir. Farelerdeki sistemik temas düzeyi insanlardaki temas düzeyine eşdeğer iken, sıçanlarda bu düzey, önerilen dozlardaki klinik temas düzeyinin altında bulunmuştur. Köpeklerde, karaciğer ve safra kesesindeki değişiklikler, önerilen dozlarda (200 mg b.i.d.) gözlenen insan temas düzeyinin yaklaşık 8 kat daha yüksek temas düzeylerinde görülmüştür.

Sıçanlarda yürütülen bir çalışmada, insanlarda klinik olarak önerilen dozdaki temas düzeylerine eşdeğer INTELENCE tedavisiyle, çiftleşme ya da fertilite üzerinde hiç etki görülmemiştir. Etravirin ile, insanlarda önerilen klinik dozda gözlenene eşdeğer temas düzeylerinde, sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenisite bulunmamıştır. Etravirin, insanlarda

önerilen klinik dozda gözlenene eşdeğer maternal temas düzeylerinde laktasyon sırasında ya da sütten kesmeden sonra yavruların gelişimi üzerinde etki göstermemiştir.

Etravirin'in sıçanlarda ve erkek farelerde karsinojenik olmadığı bulunmuştur. Dişi farelerde hepatoselüler adenom ve karsinomların insidansında artış gözlenmiştir. Dişi farelerde gözlenen hepatoselüler bulguların kemirgenlere spesifik olduğu, karaciğerde enzim indüksiyonuyla bağıntılı olduğu ve insanlar için sınırlı önem taşıdığı kabul edilmektedir. Test edilen en yüksek dozlarda, etravirin sistemik temasları (EAA temelinde), insanlarda önerilen terapötik dozda (200 mg b.i.d.) gözlenene kıyasla 0.6 kat (fareler) ve 0.2 ile 0.7 kat (sıçanlar) arasındadır.

Etravirin ile gerçekleştirilen *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, mutajenik potansiyeli olan herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hipromelloz

Mikrokristalize selüloz

Koloidal silikon dioksit

Kroskarmeloz sodyum

Magnezyum stearat

Laktoz monohidrat

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Orijinal şişesinin içinde saklanmalıdır. Nemden korumak için şişe sıkıca kapatılmalıdır. Nem çekici poşetler şişeden çıkarılmamalıdır.

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kap: Yüksek dansiteli polietilen (HDPE) plastik şişeler.

Kapak sistemi: Polipropilen (PP) çocuk korumalı kapak.

İçerik: 120 tablet ve 3 nem çekici poşet.

Ticari sunum şekli: INTELENCE, içinde 120 tabletlik bir şişe bulunan kutular halinde piyasaya verilmektedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13

34810 Kavacık – Beykoz / İSTANBUL

Tel: 0216 538 20 00

Faks: 0216 538 24 99

8. RUHSAT NUMARASI

131/78

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.07.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ