

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

INTELENCE 25 mg Tabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 25 mg Etravirin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 40 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Weiß bis gebrochen weiß, ovale Tablette mit Bruchkerbe mit der Prägung „TMC“ auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

INTELENCE ist stets zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen.

#### Dosierung

##### *Erwachsene*

Die empfohlene Dosis von INTELENCE für Erwachsene ist 200 mg (zwei 100 mg Tabletten) zweimal täglich nach einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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

#### Vergessene Dosis

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis INTELENCE vergessen hat und dies innerhalb von 6 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, sollte der Patient die Einnahme so bald wie möglich nach einer Mahlzeit nachholen und dann die nächste Dosis wieder zur gewohnten Zeit einnehmen. Wenn ein Patient die Einnahme einer Dosis vergessen hat und der übliche Einnahmezeitpunkt mehr als 6 Stunden zurückliegt, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht mehr nachholen und mit seinem gewohnten Dosierungsschema einfach fortfahren.

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Leberfunktionsstörung*

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

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

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

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

#### *Schwangerschaft und postpartale Phase*

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

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

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

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

#### Schwere Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

Mit der Anwendung von INTELENCE wurden Fälle von schweren Überempfindlichkeitssyndromen, einschließlich DRESS (Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) und TEN (toxische epidermale Nekrolyse), manchmal tödlich, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das DRESS-Syndrom ist durch Ausschlag, Fieber, Eosinophilie und systemischer Beteiligung (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, schweren Ausschlag oder Ausschlag begleitet von Fieber, allgemeinem Unwohlsein, Fatigue, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Bläschen, Läsionen im Mundbereich, Konjunktivitis, Hepatitis und Eosinophilie) charakterisiert. Die Zeit bis zum Auftreten beträgt normalerweise etwa 3-6 Wochen, und der Ausgang nach Absetzen und Beginn einer Kortikosteroidtherapie ist in den meisten Fällen günstig.

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

Ein verzögertes Absetzen der INTELENCE-Behandlung nach dem Auftreten von schwerem Ausschlag kann zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen. Patienten, bei denen die Behandlung wegen schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen abgebrochen wurde, dürfen die Therapie mit INTELENCE nicht wieder beginnen.

### Hautausschlag

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

### Ältere Patienten

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

### Schwangerschaft

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

### Patienten mit Begleiterkrankungen

#### *Leberfunktionsstörung*

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

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

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

#### *Gewicht und metabolische Parameter*

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

### Immunrekonstitutionssyndrom

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

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

### Osteonekrose

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

### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Aufgrund einer ausgeprägten pharmakokinetischen Wechselwirkung (76%ige Verringerung der Etravirin-AUC), die die virologische Ansprechrate auf Etravirin erheblich beeinträchtigen könnte, wird nicht empfohlen Etravirin mit Tipranavir/Ritonavir zu kombinieren.

Weitere Informationen über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln siehe Abschnitt 4.5.

### Lactose-Unverträglichkeit und Lactase-Mangel

Jede Tablette enthält 40 mg Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

### Arzneimittel, die die Etravirinverfügbarkeit beeinflussen

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

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

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

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

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

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

### Wechselwirkungstabelle

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

<b>Tabelle 1: WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN</b>		
<b>Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten</b>	<b>Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel Kleinste Fehlerquadrate der Mittleren Raten (90% KI; 1,00 = keine Wirkung)</b>	<b>Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung</b>
<b>ANTIINFJEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale Arzneimittel</b>		
<i>NRTIs</i>		
Didanosin 400 mg einmal täglich	<u>Didanosin</u> AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C <sub>min</sub> ↔ 1,05 (0,93-1,18) C <sub>max</sub> ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die PK-Parameter von Didanosin und Etravirin nachgewiesen. INTELENCE und Didanosin können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Tenofovir Disoproxilfumarat 300 mg einmal täglich	<u>Tenofovir</u> AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C <sub>min</sub> ↑ 1,19 (1,13-1,26) C <sub>max</sub> ↑ 1,15 (1,04-1,27) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C <sub>min</sub> ↓ 0,82 (0,73-0,91) C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die PK-Parameter von Tenofovir und Etravirin nachgewiesen. INTELENCE und Tenofovir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Andere NRTIs	Nicht untersucht. Aufgrund der vorwiegend renalen Ausscheidungswege anderer NRTIs (z. B. Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin und Zidovudin) werden jedoch keine Wechselwirkungen erwartet.	Etravirin kann mit diesen NRTIs ohne Dosisanpassung angewendet werden.
<i>NNRTIs</i>		
Efavirenz Nevirapin Rilpivirin	Die Kombination von zwei NNRTIs hat sich als nicht vorteilhaft erwiesen. Die gleichzeitige Anwendung von INTELENCE und Efavirenz oder Nevirapin kann eine deutliche Verringerung der Plasmakonzentration von Etravirin und den Verlust der therapeutischen Wirkung von INTELENCE verursachen. Die gleichzeitige Anwendung von INTELENCE und Rilpivirin kann eine Verringerung der Plasmakonzentration von Rilpivirin und den Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin verursachen.	Es wird nicht empfohlen, INTELENCE gleichzeitig mit anderen NNRTIs anzuwenden.
<i>HIV-PIs - Ungeboostert (d. h. ohne gleichzeitige Verabreichung mit niedrig-dosiertem Ritonavir)</i>		
Indinavir	Die gleichzeitige Anwendung von INTELENCE und Indinavir kann eine deutliche Verringerung der Plasmakonzentration von Indinavir und den Verlust der therapeutischen Wirkung von Indinavir verursachen.	Es wird nicht empfohlen, INTELENCE gleichzeitig mit Indinavir anzuwenden.
Nelfinavir	Nicht untersucht. Eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Nelfinavir durch INTELENCE ist zu erwarten.	Es wird nicht empfohlen, INTELENCE gleichzeitig mit Nelfinavir anzuwenden.
<i>HIV-PIs - geboostert (mit niedrig-dosiertem Ritonavir)</i>		
Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg einmal täglich	<u>Atazanavir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C <sub>min</sub> ↓ 0,62 (0,55-0,71) C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>Etravirin</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C <sub>min</sub> ↑ 1,26 (1,12-1,42) C <sub>max</sub> ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE und Atazanavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.

Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich	<u>Darunavir</u> AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C <sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,90-1,17) C <sub>max</sub> ↔ 1,11 (1,01-1,22) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C <sub>min</sub> ↓ 0,51 (0,44-0,61) C <sub>max</sub> ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE und Darunavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden (siehe auch Abschnitt 5.1).
Fosamprenavir/Ritonavir 700/100 mg zweimal täglich	<u>Amprenavir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C <sub>min</sub> ↑ 1,77 (1,39-2,25) C <sub>max</sub> ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Für Amprenavir/Ritonavir und Fosamprenavir/Ritonavir kann eine Dosisreduktion erforderlich sein, wenn sie gleichzeitig mit INTELENCE angewendet werden. Für diese Dosisreduktion kann die orale Lösung erwogen werden.
Lopinavir/Ritonavir (Tablette) 400/100 mg zweimal täglich	<u>Lopinavir</u> AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C <sub>min</sub> ↓ 0,80 (0,73-0,88) C <sub>max</sub> ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C <sub>min</sub> ↓ 0,55 (0,49-0,62) C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE und Lopinavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Saquinavir/Ritonavir 1.000/100 mg zweimal täglich	<u>Saquinavir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C <sub>min</sub> ↓ 0,80 (0,46-1,38) C <sub>max</sub> ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C <sub>min</sub> ↓ 0,71 (0,58-0,87) C <sub>max</sub> ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE und Saquinavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg zweimal täglich	<u>Tipranavir</u> AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C <sub>min</sub> ↑ 1,24 (0,96-1,59) C <sub>max</sub> ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C <sub>min</sub> ↓ 0,18 (0,13-0,25) C <sub>max</sub> ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Es wird nicht empfohlen, Tipranavir/Ritonavir gleichzeitig mit INTELENCE anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).
<i>CCR5-Antagonisten</i>		
Maraviroc 300 mg zweimal täglich  Maraviroc/Darunavir/ Ritonavir 150/600/100 mg zweimal täglich	<u>Maraviroc</u> AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C <sub>min</sub> ↓ 0,61 (0,53-0,71) C <sub>max</sub> ↓ 0,40 (0,28-0,57) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C <sub>min</sub> ↔ 1,08 (0,98-1,19) C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>Maraviroc*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57-3,74) C <sub>min</sub> ↑ 5,27 (4,51-6,15) C <sub>max</sub> ↑ 1,77 (1,20-2,60) * verglichen mit Maraviroc 150 mg 2x tgl.	Die empfohlene Dosis für Maraviroc in Kombination mit INTELENCE in Anwesenheit von potenten CYP3A-Inhibitoren (z. B. geboosterte PIs) ist 150 mg 2x tgl. außer für Fosamprenavir/Ritonavir (Maraviroc-Dosis 300 mg 2x tgl.). Eine Dosisanpassung für INTELENCE ist nicht erforderlich. (Siehe auch Abschnitt 4.4).

<i>Fusions-Inhibitoren</i>		
Enfuvirtid 90 mg zweimal täglich	<u>Etravirin*</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>0h</sub> ↔ <sup>a</sup> Enfuvirtid-Konzentration nicht untersucht, keine Wechselwirkung zu erwarten. *basierend auf pharmakokinetischen Analysen der Patientenkollektive	Weder für INTELENCE noch für Enfuvirtid werden Wechselwirkungen erwartet, wenn sie gleichzeitig angewendet werden.
<i>Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren</i>		
Dolutegravir 50 mg einmal täglich	<u>Dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C <sub>min</sub> ↓ 0,12 (0,09-0,16) C <sub>max</sub> ↓ 0,48 (0,43-0,54) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Etravirin hat die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir signifikant gesenkt. Der Effekt von Etravirin auf die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir wurde durch die gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir abgeschwächt und wird durch Atazanavir/Ritonavir voraussichtlich abgeschwächt werden.
Dolutegravir + Darunavir/Ritonavir 50 mg einmal täglich + 600/100 mg zweimal täglich	<u>Dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C <sub>min</sub> ↓ 0,63 (0,52-0,77) C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	INTELENCE soll nur zusammen mit Dolutegravir angewendet werden, wenn gleichzeitig Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir angewendet wird. Diese Kombination kann ohne Dosisanpassung angewendet werden.
Dolutegravir + Lopinavir/Ritonavir 50 mg einmal täglich + 400/100 mg zweimal täglich	<u>Dolutegravir</u> AUC ↔ 1,11 (1,02-1,20) C <sub>min</sub> ↑ 1,28 (1,13-1,45) C <sub>max</sub> ↔ 1,07 (1,02-1,13) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	
Raltegravir 400 mg zweimal täglich	<u>Raltegravir</u> AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C <sub>min</sub> ↓ 0,66 (0,34-1,26) C <sub>max</sub> ↓ 0,89 (0,68-1,15) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C <sub>min</sub> ↔ 1,17 (1,10-1,26) C <sub>max</sub> ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE und Raltegravir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin 0,5 mg Einzeldosis	<u>Digoxin</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE und Digoxin können ohne Dosisanpassungen angewendet werden. Es wird empfohlen, die Digoxinspiegel zu überwachen, wenn Digoxin mit INTELENCE kombiniert wird.
Amiodaron Bepridil Disopyramid Flecainid Lidocain (systemisch) Mexiletin Propafenon Chinidin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass INTELENCE die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika vermindert.	Vorsicht ist geboten, und falls möglich wird eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen der Antiarrhythmika empfohlen, wenn sie gleichzeitig mit INTELENCE angewendet werden.

<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Azithromycin	Nicht untersucht. Basierend auf dem biliären Eliminierungsweg von Azithromycin sind keine Wechselwirkungen zwischen Azithromycin und INTELENCE zu erwarten.	INTELENCE und Azithromycin können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich	<u>Clarithromycin</u> AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) C <sub>min</sub> ↓ 0,47 (0,38-0,57) C <sub>max</sub> ↓ 0,66 (0,57-0,77) <u>14-OH-Clarithromycin</u> AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C <sub>min</sub> ↔ 1,05 (0,90-1,22) C <sub>max</sub> ↑ 1,33 (1,13-1,56) <u>Etravirin</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C <sub>min</sub> ↑ 1,46 (1,36-1,58) C <sub>max</sub> ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Die Clarithromycin-Verfügbarkeit war durch Etravirin vermindert, die Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin jedoch erhöht. Da 14-Hydroxy-Clarithromycin eine verminderte Aktivität gegen den <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC) aufweist, kann die Gesamtaktivität gegen dieses Pathogen verändert sein; deshalb sollten für die Behandlung des MAC Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
Warfarin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass INTELENCE die Plasmakonzentrationen von Warfarin erhöht.	Es wird empfohlen, die <i>international normalised ratio</i> (INR-Werte) zu überwachen, wenn Warfarin mit INTELENCE kombiniert wird.
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin die Plasmakonzentrationen von Etravirin vermindern.	Eine Kombination wird nicht empfohlen.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Fluconazol 200 mg einmal morgens	<u>Fluconazol</u> AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C <sub>min</sub> ↔ 0,91 (0,84-0,98) C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-1,00) <u>Etravirin</u> AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C <sub>min</sub> ↑ 2,09 (1,90-2,31) C <sub>max</sub> ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE und Fluconazol können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Itraconazol Ketoconazol Posaconazol	Nicht untersucht. <u>Posaconazol</u> , ein potenter CYP3A4-Inhibitor, kann die Plasmakonzentrationen von Etravirin erhöhen. <u>Itraconazol</u> und <u>Ketoconazol</u> sind sowohl potente Inhibitoren als auch Substrate von CYP3A4. Die gleichzeitige systemische Anwendung von Itraconazol oder Ketoconazol mit INTELENCE kann die Plasmakonzentrationen von Etravirin erhöhen. Gleichzeitig können die Plasmakonzentrationen von Itraconazol oder Ketoconazol durch INTELENCE vermindert werden.	INTELENCE und diese Antimykotika können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.

<p>Voriconazol 200 mg zweimal täglich</p>	<p><u>Voriconazol</u> AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C<sub>min</sub> ↑ 1,23 (0,87-1,75) C<sub>max</sub> ↓ 0,95 (0,75-1,21) <u>Etravirin</u> AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C<sub>min</sub> ↑ 1,52 (1,41-1,64) C<sub>max</sub> ↑ 1,26 (1,16-1,38)</p>	<p>INTELENCE und Voriconazol können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.</p>
<b>ANTIMALARIAMITTEL</b>		
<p>Artemether/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 Dosen in der Stunde 0, 8, 24, 36, 48 und 60</p>	<p><u>Artemether</u> AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C<sub>min</sub> ↓ 0,82 (0,67-1,01) C<sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,55-0,94) <u>Dihydroartemisinin</u> AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C<sub>min</sub> ↓ 0,83 (0,71-0,97) C<sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,71-0,99) <u>Lumefantrin</u> AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C<sub>min</sub> ↔ 0,97 (0,83-1,15) C<sub>max</sub> ↔ 1,07 (0,94-1,23) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C<sub>min</sub> ↔ 1,08 (1,04-1,14) C<sub>max</sub> ↔ 1,11 (1,06-1,17)</p>	<p>Die Verringerung der Verfügbarkeit von Artemether und/oder seines aktiven Metaboliten Dihydroartemisinin kann zu einer verringerten Wirksamkeit gegen Malaria führen. Daher soll eine engmaschige Überwachung des Ansprechens auf die Malariabehandlung gewährleistet sein, wenn INTELENCE zusammen mit Artemether/Lumefantrin angewendet wird. Eine Dosisanpassung für INTELENCE ist nicht erforderlich.</p>
<b>TUBERKULOSTATIKA</b>		
<p>Rifampicin Rifapentin</p>	<p>Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Rifampicin und Rifapentin die Plasmakonzentrationen von Etravirin verringern. INTELENCE sollte in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor (PI) angewendet werden. Rifampicin ist kontraindiziert in Kombination mit geboosterten PIs.</p>	<p>Eine Kombination wird nicht empfohlen.</p>
<p>Rifabutin 300 mg einmal täglich</p>	<p>In Kombination mit einem geboosterten PI: Bisher wurde keine Interaktionsstudie durchgeführt. Auf historischen Daten basierend, kann bei Etravirin eine verminderte Verfügbarkeit und bei Rifabutin, speziell bei 25-O-Desacetyl-Rifabutin, eine erhöhte Verfügbarkeit erwartet werden.  Ohne Kombination mit einem geboosterten PI (liegt außerhalb des empfohlenen Anwendungsgebietes von Etravirin): <u>Rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C<sub>min</sub> ↓ 0,76 (0,66-0,87) C<sub>max</sub> ↓ 0,90 (0,78-1,03) <u>25-O-Desacetyl-Rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C<sub>min</sub> ↓ 0,78 (0,70-0,87) C<sub>max</sub> ↓ 0,85 (0,72--1,00) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,56-0,74) C<sub>max</sub> ↓ 0,63 (0,53-0,74)</p>	<p>Die Kombination von INTELENCE mit einem geboosterten PI und Rifabutin sollte aufgrund des Risikos der Verminderung der Verfügbarkeit von Etravirin und des Risikos der Erhöhung der Verfügbarkeiten von Rifabutin und 25-O-Desacetyl-Rifabutin mit Vorsicht erfolgen. Eine engmaschige Überwachung der virologischen Antwort und Rifabutin-assoziiierter Nebenwirkungen wird empfohlen. Bitte ziehen Sie zur Dosisanpassung von Rifabutin die Produktinformation des entsprechenden geboosterten PI hinzu.</p>

<b>BENZODIAZEPINE</b>		
Diazepam	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Etravirin die Plasmakonzentrationen von Diazepam erhöht.	Für Diazepam sollten Alternativen in Erwägung gezogen werden.
<b>KORTIKOSTEROIDE</b>		
Dexamethason (systemisch)	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Dexamethason die Plasmakonzentration von Etravirin vermindert.	Die Anwendung von systemischem Dexamethason muss mit Vorsicht erfolgen, oder es müssen Alternativen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Langzeitanwendung.
<b>ÖSTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA</b>		
Ethinylestradiol 0,035 mg einmal täglich Norethisteron 1 mg einmal täglich	<u>Ethinylestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C <sub>min</sub> ↔ 1,09 (1,01-1,18) C <sub>max</sub> ↑ 1,33 (1,21-1,46) <u>Norethisteron</u> AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C <sub>min</sub> ↓ 0,78 (0,68-0,90) C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,98-1,12) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Die Kombination von östrogen- und/oder progesteronhaltigen Kontrazeptiva und INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen erfolgen.
<b>DIREKT WIRKENDE HEPATITIS-C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL</b>		
Ribavirin	Nicht untersucht, jedoch sind, basierend auf dem renalen Eliminierungsweg von Ribavirin, keine Wechselwirkungen zu erwarten.	Die Kombination von INTELENCE und Ribavirin kann ohne Dosisanpassungen erfolgen.
Boceprevir Boceprevir 800 mg dreimal täglich + Etravirin 200 mg alle 12 Stunden	<u>Boceprevir</u> AUC ↑ 1,10 (0,94-1,28) C <sub>max</sub> ↑ 1,10 (0,94-1,29) C <sub>min</sub> ↓ 0,88 (0,66-1,17) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,77 (0,66- 0,91) C <sub>max</sub> ↓ 0,76 (0,68-0,85) C <sub>min</sub> ↓ 0,71 (0,54- 0,95)	Die klinische Bedeutung der Reduktionen der pharmakokinetischen Parameter von Etravirin und der C <sub>min</sub> von Boceprevir im Rahmen der Kombinationstherapie mit antiretroviralen HIV-Arzneimitteln, die auch die Pharmakokinetik von Etravirin und/oder Boceprevir beeinflussen, wurde nicht direkt erfasst. Eine verstärkte klinische und labormedizinische Überwachung der HIV- und HCV-Suppression wird empfohlen.
Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden	<u>Telaprevir</u> AUC ↓ 0,84 (0,71- 0,98) C <sub>max</sub> ↓ 0,90 (0,79-1,02) C <sub>min</sub> ↓ 0,75 (0,61- 0,92) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 0,94 (0,85-1,04) C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,84-1,03) C <sub>min</sub> ↔ 0,97 (0,86-1,10)	Die Kombination von INTELENCE und Telaprevir kann ohne Dosisanpassungen erfolgen.
<b>PFLANZLICHE PRODUKTE</b>		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Etravirin vermindert.	Eine Kombination wird nicht empfohlen.

<b>HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER</b>		
Atorvastatin 40 mg einmal täglich	<u>Atorvastatin</u> AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-OH-Atorvastatin</u> AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C <sub>min</sub> ↔ 1,10 (1,02-1,19) C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,93-1,02)	Die Kombination von INTELENCE und Atorvastatin kann ohne Dosisanpassung erfolgen. Es könnte jedoch erforderlich sein, dass die Atorvastatin-Dosis auf Grundlage des klinischen Ansprechens geändert werden muss.
Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen zwischen <u>Pravastatin</u> und INTELENCE erwartet. <u>Lovastatin</u> , <u>Rosuvastatin</u> und <u>Simvastatin</u> sind CYP3A4-Substrate, und eine Anwendung zusammen mit INTELENCE kann zu niedrigeren Plasmakonzentrationen des jeweiligen HMG-CoA-Reduktase-Hemmers führen. <u>Fluvastatin</u> und <u>Rosuvastatin</u> werden durch CYP2C9 metabolisiert, und eine Anwendung zusammen mit INTELENCE kann zu höheren Plasmakonzentrationen des jeweiligen HMG-CoA-Reduktase-Hemmers führen.	Dosisanpassungen für diese HMG-CoA-Reduktase-Hemmer können erforderlich sein.
<b>H2-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
Ranitidin 150 mg zweimal täglich	<u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen gleichzeitig mit H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten angewendet werden.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Etravirin die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus vermindert.	Eine gleichzeitige Anwendung mit systemischen Immunsuppressiva sollte mit Vorsicht erfolgen, weil die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus bei gleichzeitiger Anwendung von INTELENCE beeinflusst werden können.
<b>NARKOTIKA</b>		
Methadon Individuelle Dosierung von 60 mg bis 130 mg einmal täglich	<u>R(-) Methadon</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C <sub>min</sub> ↔ 1,10 (1,02-1,19) C <sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,96-1,09) <u>S(+)</u> Methadon AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C <sub>min</sub> ↔ 0,89 (0,81-0,98) C <sub>max</sub> ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Basierend auf den klinischen Befunden waren keine Veränderungen der Methadondosis während oder nach der Phase der gleichzeitigen Anwendung von INTELENCE erforderlich.

<b>PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) HEMMER</b>		
Sildenafil 50 mg Einzeldosis Tadalafil Vardenafil	<u>Sildenafil</u> AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-Desmethyl-Sildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Um die erwünschte klinische Wirkung zu erreichen, kann die gleichzeitige Anwendung von PDE-5-Hemmern und INTELENCE eine Dosisanpassung des PDE-5-Hemmers erfordern.
<b>THROMBOZYTEN-AGGREGATIONSHEMMER</b>		
Clopidogrel	<i>In-vitro</i> -Daten zeigen, dass Etravirin CYP2C19 inhibiert. Es ist deshalb möglich, dass Etravirin durch die Inhibition von CYP2C19 <i>in vivo</i> die Metabolisierung von Clopidogrel zu seinem aktiven Metaboliten hemmt. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung wurde bisher nicht nachgewiesen.	Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, von einer gleichzeitigen Anwendung von Etravirin und Clopidogrel abzusehen.
<b>PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN</b>		
Omeprazol 40 mg einmal täglich	<u>Etravirin</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen gleichzeitig mit Protonenpumpen-Inhibitoren angewendet werden.
<b>SELEKTIVE SEROTONIN-REUPTAKE-INHIBITOREN (SSRI(s))</b>		
Paroxetin 20 mg einmal täglich	<u>Paroxetin</u> AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C <sub>min</sub> ↓ 0,87 (0,75-1,02) C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,95-1,20) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,98-1,17) C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen zusammen mit Paroxetin angewendet werden.

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

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

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

### Schwangerschaft

Wenn über die Anwendung von antiretroviralen Mitteln zur Behandlung einer HIV-Infektion bei Schwangeren und somit die Reduktion des Risikos einer vertikalen HIV-Übertragung auf das Neugeborene entschieden wird, sollten grundsätzlich die tierexperimentellen Daten sowie die klinische Erfahrung bei Schwangeren berücksichtigt werden, um die Sicherheit für den Fetus zu charakterisieren.

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

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

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von mäßiger oder stärkerer Ausprägung ( $\geq$  Grad 2), die bei mit INTELENCE behandelten Patienten auftraten, sind in Tabelle 2 zusammengefasst (Basistherapie ist als „BR“ markiert). Als Nebenwirkungen bewertete Laborwert-Anomalien sind in einem Abschnitt unter Tabelle 2 aufgenommen. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis

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

<b>Tabelle 2: DUET-1- und DUET-2-Studien</b>		
<b>Systemorganklasse (SOC)</b>	<b>Häufigkeits-Kategorie</b>	<b>Nebenwirkungen (INTELENCE + BR versus Placebo + BR)</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	häufig	Thrombozytopenie (1,3% vs. 1,5%), Anämie (4,0% vs. 3,8%)
Erkrankungen des Immunsystems	gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom (0,2% vs. 0,3%), Arzneimittelüberempfindlichkeit (0,8% vs. 1,2%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig	Diabetes mellitus (1,3% vs. 0,2%), Hyperglykämie (1,5% vs. 0,7%), Hypercholesterinämie (4,3% vs. 3,6%), Hypertriglyzeridämie (6,3% vs. 4,3%), Hyperlipidämie (2,5% vs. 1,3%)
	gelegentlich	Anorexie (0,8% vs. 1,5%), Dyslipidämie (0,8% vs. 0,3%)
Psychiatrische Erkrankungen	häufig	Angstzustände (1,7% vs. 2,6%), Schlaflosigkeit (2,7% vs. 2,8%)
	gelegentlich	Verwirrheitszustände (0,2% vs. 0,2%), Desorientiertheit (0,2% vs. 0,3%), Albträume (0,2% vs. 0,2%), Schlafstörungen (0,5% vs. 0,5%), Nervosität (0,2% vs. 0,3%), anomale Träume (0,2% vs. 0,2%)
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	periphere Neuropathie (3,8% vs. 2,0%), Kopfschmerz (3,0% vs. 4,5%)
	gelegentlich	Krampfanfall (0,5% vs. 0,7%), Synkope (0,3% vs. 0,3%), Amnesie (0,3% vs. 0,5%), Tremor (0,2% vs. 0,3%), Somnolenz (0,7% vs. 0,5%), Parästhesie (0,7% vs. 0,7%), Hypästhesie (0,5% vs. 0,2%), Hypersomnie (0,2% vs. 0%), Aufmerksamkeitsstörung (0,2% vs. 0,2%)
Augenerkrankungen	gelegentlich	Verschwommenes Sehen (0,7% vs. 0%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	gelegentlich	Schwindel (0,2% vs. 0,5%)
Herzkrankungen	häufig	Myokardinfarkt (1,3% vs. 0,3%)
	gelegentlich	Vorhofflimmern (0,2% vs. 0,2%), Angina pectoris (0,5% vs. 0,3%)
Gefäßerkrankungen	häufig	Hypertonie (3,2% vs. 2,5%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	gelegentlich	Bronchospasmus (0,2% vs. 0%), Belastungs-Dyspnoe (0,5% vs. 0,5%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	gastroösophageale Reflux-Krankheit (1,8% vs. 1,0%), Diarrhö (7,0% vs. 11,3%), Erbrechen (2,8% vs. 2,8%), Übelkeit (5,2% vs. 4,8%), Bauchschmerzen (3,5% vs. 3,1%), Blähungen (1,5% vs. 1,0%), Gastritis (1,5% vs. 1,0%)
	gelegentlich	Pankreatitis (0,7% vs. 0,3%), Hämatemesis (0,2% vs. 0%), Stomatitis (0,2% vs. 0,2%), Obstipation (0,3% vs. 0,5%), aufgetriebenes Abdomen (0,7% vs. 1,0%), Mundtrockenheit (0,3% vs. 0%), Würgereiz (0,2% vs. 0%)
Leber- und Gallenerkrankungen	gelegentlich	Hepatitis (0,2% vs. 0,3%), Steatosis hepatis (0,3% vs. 0%), zytolytische Hepatitis (0,3% vs. 0%), Hepatomegalie (0,5% vs. 0,2%)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig	Hautausschlag (10,0% vs. 3,5%)
	häufig	Nachtschweiß (1,0% vs. 1,0%)
	gelegentlich	Gesichtsschwellung (0,3% vs. 0%), Hyperhidrose (0,5% vs. 0,2%), Prurigo (0,7% vs. 0,5%), trockene Haut (0,3% vs. 0,2%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	häufig	Niereninsuffizienz (2,7% vs. 2,0%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	gelegentlich	Gynäkomastie (0,2% vs. 0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Fatigue (3,5% vs. 4,6%)
	gelegentlich	Trägheit (0,2% vs. 0%)

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

#### *Laborwert-Anomalien*

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

#### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

##### *Metabolische Parameter*

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Immunrekonstitutionssyndrom*

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

##### *Osteonekrose*

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

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

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

mäßig, vom makulopapulösen Typ und trat meistens in der zweiten Woche der Therapie auf. Der Hautausschlag war zumeist selbstlimitierend und klang im Allgemeinen innerhalb 1 Woche bei fortgeführter Therapie ab.

#### Andere spezielle Patientengruppen

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

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

#### Nebenwirkungen nach Markteinführung von INTELENCE

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

#### Antivirale Aktivität *in vitro*

Etravirin weist mit medianen EC<sub>50</sub>-Werten im Bereich von 0,9 bis 5,5 nM eine Wirkung gegen den Wildtyp HIV-1 bei T-Zell-Linien und primären Zellen auf. Etravirin zeigt eine Wirkung gegen die HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, E, F und G) und primäre Isolate der HIV-1-Gruppe O mit EC<sub>50</sub>-Werten von 0,3 bis 1,7 nM bzw. 11,5 bis 21,7 nM. Obwohl Etravirin *in vitro* eine Wirkung gegen den HIV-2-Wildtyp mit medianen EC<sub>50</sub>-Werten von 5,7 bis 7,2 µM zeigt, wird die Behandlung einer HIV-2-Infektion mit Etravirin aufgrund fehlender klinischer Daten nicht empfohlen. Etravirin

behält seine Wirksamkeit gegen virale HIV-1-Stämme bei, die gegen Nukleosidale Reverse-Transkriptase- und/oder Protease-Inhibitoren resistent sind. Zusätzlich zeigt Etravirin einen EC<sub>50</sub>-Fold-Change (FC) ≤ 3 bei 60% von 6.171 NNRTI-resistenten klinischen Isolaten.

### Resistenz

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

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

### Kreuzresistenz

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

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Therapieerfahrene erwachsene Patienten*

#### Pivotal Studien

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

#### Studienmerkmale

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

Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse

<b>Tabelle 3: Gepoolte 48-Wochen-Daten aus DUET-1 und DUET-2</b>			
	INTELENCE + BR N=599	Placebo + BR N=604	Behandlungsunterschied (95% KI)
<i>Ausgangsmerkmale</i>			
Medianer Plasma-HIV-1-RNA-Wert	4,8 log <sub>10</sub> Kopien/ml	4,8 log <sub>10</sub> Kopien/ml	
Mediane CD4-Zellzahl	99 x 10 <sup>6</sup> Zellen/l	109 x 10 <sup>6</sup> Zellen/l	
<i>Behandlungsergebnisse</i>			
Bestätigte, nicht nachweisbare Viruslast (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) <sup>a</sup> n (%)			
Gesamt	363 (60,6%)	240 (39,7%)	20,9% (15,3%; 26,4%) <sup>d</sup>
<i>De-novo</i> -ENF	109 (71,2%)	93 (58,5%)	12,8% (2,3%; 23,2%) <sup>f</sup>
Nicht <i>de-novo</i> -ENF	254 (57,0%)	147 (33,0%)	23,9% (17,6%; 30,3%) <sup>f</sup>
< 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml <sup>a</sup> n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%) <sup>d</sup>
Mittlere Veränderung des HIV-1-RNA-log <sub>10</sub> im Vergl. zu den Ausgangswerten (log <sub>10</sub> Kopien/ml) <sup>b</sup>	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) <sup>c</sup>
Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl im Vergl. zu den Ausgangswerten (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) <sup>c</sup>
Jegliche AIDS-definierende Erkrankung und/oder Tod n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9%; -0,9%) <sup>e</sup>

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

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

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

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

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

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

Da es einen signifikanten Einfluss von ENF auf die Behandlungen gab, wurde die Primäranalyse für 2 ENF-Strata durchgeführt (Patienten, die ENF wieder oder nicht anwendeten, versus Patienten, die ENF *de novo* anwendeten). Die Ergebnisse von Woche 48 der gepoolten Analyse von DUET-1 und DUET-2 haben gezeigt, dass der INTELENCE-Arm dem Placebo-Arm überlegen war und zwar unabhängig davon, ob ENF *de novo* (p = 0,0199) angewendet wurde oder nicht (p < 0,0001). Die Ergebnisse der Analyse (Daten von Woche 48) bezüglich des ENF-Stratum sind in Tabelle 3 aufgeführt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hinweis: Alle Patienten in den DUET-Studien erhielten eine Basistherapie, die Darunavir/r, durch den Prüfarzt ausgewählte NRTIs und optional Enfuvirtid enthielt.

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

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

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

*Explorativer direkter Vergleich mit Protease-Inhibitoren bei Protease-Inhibitor-naiven Patienten (Studie TMC125-C227)*

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

In Woche 12 war das virologische Ansprechen im PI-Kontrollarm größer (-2,2 log<sub>10</sub> Kopien/ml im Vergleich zum Ausgangswert; N=53) als im INTELENCE-Arm (-1,4 log<sub>10</sub> Kopien/ml im Vergleich zum Ausgangswert; N=40). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant.

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

Kinder und Jugendliche

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

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

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

<b>Tabelle 6: Virologisches Ansprechen (ITT - TLOVR), Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für die log<sub>10</sub>-Viruslast (NC = F) und für den CD4-Zellanteil (in Prozent) und die Zellzahl (NC = F) in Woche 24 in Studie TMC125-C213 und die gepoolten DUET-Studien</b>				
<b>Studie Alter beim Screening Behandlungsgruppe</b>	<b>TMC125-C213 6 bis &lt; 12 Jahre ETR N=41</b>	<b>TMC125-C213 12 bis &lt; 18 Jahre ETR N=60</b>	<b>TMC125-C213 6 bis &lt; 18 Jahre ETR N=101</b>	<b>Gepoolte DUET-Studien ≥ 18 Jahre ETR N=599</b>
<b>Virologische Parameter</b>				
Viruslast < 50 Kopien/ml in Woche 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Viruslast < 400 Kopien/ml in Woche 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)

≥ 1 log <sub>10</sub> Abfall gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für die log <sub>10</sub> -Viruslast (Kopien/ml) in Woche 24, Mittelwert (SE) und Median (Bereich)	-1,62 (0,21) -1,68 (-4,3; 0,9)	-1,44 (0,17) -1,68 (-4,0; 0,7)	-1,51 (0,13) -1,68 (-4,3; 0,9)	-2,37 (0,05) -2,78 (-4,6; 1,4)
Immunologische Parameter				
Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für die CD4-Zellzahl (x 10 <sup>6</sup> Zellen/l), Mittelwert (SE) und Median (Bereich)	125 (33,0) 124 (-410; 718)	104 (17,5) 81 (-243; 472)	112 (16,9) 108 (-410; 718)	83,5 (3,64) 77,5 (-331; 517)
Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für den CD4-Zellanteil in Prozent, Median (Bereich)	4% (-9; 20)	3% (-4; 14)	4% (-9; 20)	3% (-7; 23)

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

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

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

#### Schwangerschaft und postpartale Phase

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Etravirin wurden an gesunden erwachsenen Probanden sowie an behandelungserfahrenen HIV-1-infizierten erwachsenen und pädiatrischen Patienten untersucht. Die Etravirin-Exposition war bei den HIV-1-infizierten Patienten niedriger (35-50%) als bei den gesunden Probanden.

<b>Tabelle 7: Geschätzte Populations-Pharmakokinetik von Etravirin 200 mg 2x tgl. bei HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten (integrierte Daten aus Phase-III-Studien in Woche 48)*</b>	
<b>Parameter</b>	<b>Etravirin 200 mg 2x tgl. N = 575</b>
AUC <sub>12h</sub> (ng•h/ml)	
Geometrisches Mittel ± Standardabweichung	4.522 ± 4.710
Median (Bereich)	4.380 (458 – 59.084)
C <sub>0h</sub> (ng/ml)	
Geometrisches Mittel ± Standardabweichung	297 ± 391

Median (Bereich)	298 (2 – 4.852)
------------------	-----------------

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

Hinweis: Die mediane Proteinbindung der EC50 adjustiert für MT4-Zellen, die mit HIV-1/IIIB infiziert waren, betrug *in vitro* = 4 ng/ml.

### Resorption

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

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

### Einfluss von Nahrung auf die Resorption

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

### Verteilung

Etravirin ist *in vitro* zu ungefähr 99,9% an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin (99,6%) und  $\alpha$ 1-saures Glykoprotein (97,66%-99,02%). Die Verteilung von Etravirin in andere Kompartimente als das Plasma (z. B. zerebrospinale Flüssigkeit, Genitaltraktsekretionen) wurde beim Menschen nicht untersucht.

### Biotransformation

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

### Elimination

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

### Besondere Patientengruppen

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

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

<b>Tabelle 8: Populations-Pharmakokinetische Schätzungen von Etravirin (Kombination aller Dosierungen) bei antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren (PIANO 48-Wochen-Analyse)</b>	
Parameter	N = 101
AUC <sub>12h</sub> (ng•h/ml)	
Geometrisches Mittel ± Standardabweichung	3.729 ± 4.305
Median (Bereich)	4.560 (62 – 28.865)
C <sub>0h</sub> (ng/ml)	

Geometrisches Mittel $\pm$ Standardabweichung	205 $\pm$ 342
Median (Bereich)	287 (2 – 2.276)

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

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

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Geschlecht*

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

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

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

#### *Leberfunktionsstörung*

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

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

Populationspezifische Analysen der Pharmakokinetik in den DUET-1- und DUET-2-Studien zeigten eine reduzierte Clearance von INTELENCE bei HIV-1-infizierten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus-Koinfektion (was möglicherweise zu einer erhöhten Exposition und einer Änderung des Sicherheitsprofils führen könnte). Angesichts der begrenzten Daten, die zu Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder -C-Koinfektion verfügbar sind, ist besondere Vorsicht geboten, wenn INTELENCE bei diesen Patienten angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Schwangerschaft und postpartale Phase*

In Studie TMC114HIV3015 wurde Etravirin 200 mg 2x tägl. in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei 15 Schwangeren während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft sowie in der postpartalen Phase untersucht. Die Exposition gegenüber dem Gesamt-Etravirin war nach der Einnahme von Etravirin 200 mg 2x tägl. als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes im Allgemeinen höher während der Schwangerschaft im Vergleich zur postpartalen Phase

(siehe Tabelle 9). Die Unterschiede waren für die Exposition gegenüber ungebundenem Etravirin weniger stark ausgeprägt.

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

<b>Tabelle 9: Ergebnisse zur Pharmakokinetik des Gesamt-Etravirins nach der Einnahme von Etravirin 200 mg 2x täglich als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft und der postpartalen Phase.</b>			
Pharmakokinetik von Etravirin (Mittelwert $\pm$ SD, Median)	<b>Etravirin 200 mg 2x tägl., postpartale Phase</b>	<b>Etravirin 200 mg 2x tägl., zweites Trimenon</b>	<b>Etravirin 200 mg 2x tägl., drittes Trimenon</b>
N	10	13	10 <sup>a</sup>
$C_{min}$ , ng/ml	269 $\pm$ 182 284	383 $\pm$ 210 346	349 $\pm$ 103 371
$C_{max}$ , ng/ml	569 $\pm$ 261 528	774 $\pm$ 300 828	785 $\pm$ 238 694
$AUC_{12h}$ , h*ng/ml	5.004 $\pm$ 2.521 5.246	6.617 $\pm$ 2.766 6.836	6.846 $\pm$ 1.482 6.028

<sup>a</sup> n = 9 für  $AUC_{12h}$

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Etravirin war bei Ratten und männlichen Mäusen nicht kanzerogen. Ein Anstieg der Inzidenzen von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen wurde bei weiblichen Mäusen beobachtet. Die hepatozellulären Befunde bei weiblichen Mäusen werden allgemein als nagerspezifisch erachtet, diese sind assoziiert mit einer Induktion von Leberenzymen und für den Menschen bedingt relevant. Die systemische Etravirin-Exposition (basierend auf der AUC) war bei den getesteten Höchstdosen im Vergleich zu jener, die bei der empfohlenen therapeutischen Dosis (200 mg 2x tgl.) bei Menschen beobachtet wurde, das 0,6-fache (Mäuse) und zwischen dem 0,2- und 0,7-fachen (Ratten).

*In-vitro*- und *In-vivo*-Studien mit Etravirin ergaben keinen Hinweis auf ein mutagenes Potential.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hypromellose  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Croscarmellose Natrium  
Magnesiumstearat  
Lactose-Monohydrat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

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

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Flasche ist aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), die 120 Tabletten und 2 Beutel mit Trockenmittel enthält und mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen (PP) versehen ist.

Jede Schachtel enthält 1 Flasche.

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

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

- die Tablette(n) in 5 ml (1 Teelöffel) Wasser oder in mindestens so viel Flüssigkeit geben, dass das Arzneimittel bedeckt ist;
- gut umrühren, bis das Wasser milchig aussieht;
- falls benötigt, mehr Wasser oder alternativ Orangensaft oder Milch zugeben (die Patienten sollen die Tabletten nicht in Orangensaft oder Milch geben, ohne zuerst Wasser zuzugeben);
- sofort austrinken;
- das Glas mehrere Male mit Wasser, Orangensaft oder Milch ausspülen und jedes Mal die Flüssigkeit ganz austrinken, um sicherzustellen, dass der Patient die vollständige Dosis eingenommen hat.

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

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/468/003

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. August 2008  
Datum der letzten Verlängerung: 28. August 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

INTELENCE 100 mg Tabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 100 mg Etravirin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 160 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Weiß bis gebrochen weiß, ovale Tablette mit der Prägung „T125“ auf der einen Seite und „100“ auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

INTELENCE ist stets zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen.

#### Dosierung

##### *Erwachsene*

Die empfohlene Dosis von INTELENCE für Erwachsene ist 200 mg (zwei 100 mg Tabletten) zweimal täglich nach einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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

#### Vergessene Dosis

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis INTELENCE vergessen hat und dies innerhalb von 6 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, sollte der Patient die Einnahme so bald wie möglich nach einer Mahlzeit nachholen und dann die nächste Dosis wieder zur gewohnten Zeit einnehmen. Wenn ein Patient die Einnahme einer Dosis vergessen hat und der übliche Einnahmezeitpunkt mehr als 6 Stunden zurückliegt, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht mehr nachholen und mit seinem gewohnten Dosierungsschema einfach fortfahren.

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Leberfunktionsstörung*

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

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

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

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

#### *Schwangerschaft und postpartale Phase*

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

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

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

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

#### Schwere Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

Mit der Anwendung von INTELENCE wurden Fälle von schweren Überempfindlichkeitssyndromen, einschließlich DRESS (Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) und TEN (toxische epidermale Nekrolyse), manchmal tödlich, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das DRESS-Syndrom ist durch Ausschlag, Fieber, Eosinophilie und systemischer Beteiligung (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, schweren Ausschlag oder Ausschlag begleitet von Fieber, allgemeinem Unwohlsein, Fatigue, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Bläschen, Läsionen im Mundbereich, Konjunktivitis, Hepatitis und Eosinophilie) charakterisiert. Die Zeit bis zum Auftreten beträgt normalerweise etwa 3-6 Wochen, und der Ausgang nach Absetzen und Beginn einer Kortikosteroidtherapie ist in den meisten Fällen günstig.

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

Ein verzögertes Absetzen der INTELENCE-Behandlung nach dem Auftreten von schwerem Ausschlag kann zu einer lebensbedrohlichen Reaktion führen. Patienten, bei denen die Behandlung wegen schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen abgebrochen wurde, dürfen die Therapie mit INTELENCE nicht wieder beginnen.

### Hautausschlag

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

### Ältere Patienten

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

### Schwangerschaft

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

### Patienten mit Begleiterkrankungen

#### *Leberfunktionsstörung*

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

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

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

#### *Gewicht und metabolische Parameter*

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

### Immunrekonstitutionssyndrom

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

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

### Osteonekrose

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

### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Aufgrund einer ausgeprägten pharmakokinetischen Wechselwirkung (76%ige Verringerung der Etravirin-AUC), die die virologische Ansprechrate auf Etravirin erheblich beeinträchtigen könnte, wird nicht empfohlen Etravirin mit Tipranavir/Ritonavir zu kombinieren.

Weitere Informationen über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln siehe Abschnitt 4.5.

### Lactose-Unverträglichkeit und Lactase-Mangel

Jede Tablette enthält 160 mg Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

### Arzneimittel, die die Etravirinverfügbarkeit beeinflussen

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

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

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

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

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

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

### Wechselwirkungstabelle

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

<b>Tabelle 1: WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN</b>		
<b>Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten</b>	<b>Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel Kleinste Fehlerquadrate der Mittleren Raten (90% KI; 1,00 = keine Wirkung)</b>	<b>Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung</b>
<b>ANTIINFJEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale Arzneimittel</b>		
<i>NRTIs</i>		
Didanosin 400 mg einmal täglich	<u>Didanosin</u> AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C <sub>min</sub> ↔ 1,05 (0,93-1,18) C <sub>max</sub> ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die PK-Parameter von Didanosin und Etravirin nachgewiesen. INTELENCE und Didanosin können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Tenofovir Disoproxilfumarat 300 mg einmal täglich	<u>Tenofovir</u> AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C <sub>min</sub> ↑ 1,19 (1,13-1,26) C <sub>max</sub> ↑ 1,15 (1,04-1,27) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C <sub>min</sub> ↓ 0,82 (0,73-0,91) C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die PK-Parameter von Tenofovir und Etravirin nachgewiesen. INTELENCE und Tenofovir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Andere NRTIs	Nicht untersucht. Aufgrund der vorwiegend renalen Ausscheidungswege anderer NRTIs (z. B. Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin und Zidovudin) werden jedoch keine Wechselwirkungen erwartet.	Etravirin kann mit diesen NRTIs ohne Dosisanpassung angewendet werden.
<i>NNRTIs</i>		
Efavirenz Nevirapin Rilpivirin	Die Kombination von zwei NNRTIs hat sich als nicht vorteilhaft erwiesen. Die gleichzeitige Anwendung von INTELENCE und Efavirenz oder Nevirapin kann eine deutliche Verringerung der Plasmakonzentration von Etravirin und den Verlust der therapeutischen Wirkung von INTELENCE verursachen. Die gleichzeitige Anwendung von INTELENCE und Rilpivirin kann eine Verringerung der Plasmakonzentration von Rilpivirin und den Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin verursachen.	Es wird nicht empfohlen, INTELENCE gleichzeitig mit anderen NNRTIs anzuwenden.
<i>HIV-PIs - Ungeboostert (d. h. ohne gleichzeitige Verabreichung mit niedrig-dosiertem Ritonavir)</i>		
Indinavir	Die gleichzeitige Anwendung von INTELENCE und Indinavir kann eine deutliche Verringerung der Plasmakonzentration von Indinavir und den Verlust der therapeutischen Wirkung von Indinavir verursachen.	Es wird nicht empfohlen, INTELENCE gleichzeitig mit Indinavir anzuwenden.
Nelfinavir	Nicht untersucht. Eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Nelfinavir durch INTELENCE ist zu erwarten.	Es wird nicht empfohlen, INTELENCE gleichzeitig mit Nelfinavir anzuwenden.
<i>HIV-PIs - geboostert (mit niedrig-dosiertem Ritonavir)</i>		
Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg einmal täglich	<u>Atazanavir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C <sub>min</sub> ↓ 0,62 (0,55-0,71) C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>Etravirin</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C <sub>min</sub> ↑ 1,26 (1,12-1,42) C <sub>max</sub> ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE und Atazanavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.

Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich	<u>Darunavir</u> AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C <sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,90-1,17) C <sub>max</sub> ↔ 1,11 (1,01-1,22) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C <sub>min</sub> ↓ 0,51 (0,44-0,61) C <sub>max</sub> ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE und Darunavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden (siehe auch Abschnitt 5.1).
Fosamprenavir/Ritonavir 700/100 mg zweimal täglich	<u>Amprenavir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C <sub>min</sub> ↑ 1,77 (1,39-2,25) C <sub>max</sub> ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Für Amprenavir/Ritonavir und Fosamprenavir/Ritonavir kann eine Dosisreduktion erforderlich sein, wenn sie gleichzeitig mit INTELENCE angewendet werden. Für diese Dosisreduktion kann die orale Lösung erwogen werden.
Lopinavir/Ritonavir (Tablette) 400/100 mg zweimal täglich	<u>Lopinavir</u> AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C <sub>min</sub> ↓ 0,80 (0,73-0,88) C <sub>max</sub> ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C <sub>min</sub> ↓ 0,55 (0,49-0,62) C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE und Lopinavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Saquinavir/Ritonavir 1.000/100 mg zweimal täglich	<u>Saquinavir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C <sub>min</sub> ↓ 0,80 (0,46-1,38) C <sub>max</sub> ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C <sub>min</sub> ↓ 0,71 (0,58-0,87) C <sub>max</sub> ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE und Saquinavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg zweimal täglich	<u>Tipranavir</u> AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C <sub>min</sub> ↑ 1,24 (0,96-1,59) C <sub>max</sub> ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C <sub>min</sub> ↓ 0,18 (0,13-0,25) C <sub>max</sub> ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Es wird nicht empfohlen, Tipranavir/Ritonavir gleichzeitig mit INTELENCE anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).
<i>CCR5-Antagonisten</i>		
Maraviroc 300 mg zweimal täglich  Maraviroc/Darunavir/ Ritonavir 150/600/100 mg zweimal täglich	<u>Maraviroc</u> AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C <sub>min</sub> ↓ 0,61 (0,53-0,71) C <sub>max</sub> ↓ 0,40 (0,28-0,57) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C <sub>min</sub> ↔ 1,08 (0,98-1,19) C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>Maraviroc*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57-3,74) C <sub>min</sub> ↑ 5,27 (4,51-6,15) C <sub>max</sub> ↑ 1,77 (1,20-2,60) * verglichen mit Maraviroc 150 mg 2x tgl.	Die empfohlene Dosis für Maraviroc in Kombination mit INTELENCE in Anwesenheit von potenten CYP3A-Inhibitoren (z. B. geboosterte PIs) ist 150 mg 2x tgl. außer für Fosamprenavir/Ritonavir (Maraviroc-Dosis 300 mg 2x tgl.). Eine Dosisanpassung für INTELENCE ist nicht erforderlich. (Siehe auch Abschnitt 4.4).

<i>Fusions-Inhibitoren</i>		
Enfuvirtid 90 mg zweimal täglich	<u>Etravirin*</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>0h</sub> ↔ <sup>a</sup> Enfuvirtid-Konzentration nicht untersucht, keine Wechselwirkung zu erwarten. *basierend auf pharmakokinetischen Analysen der Patientenkollektive	Weder für INTELENCE noch für Enfuvirtid werden Wechselwirkungen erwartet, wenn sie gleichzeitig angewendet werden.
<i>Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren</i>		
Dolutegravir 50 mg einmal täglich	<u>Dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C <sub>min</sub> ↓ 0,12 (0,09-0,16) C <sub>max</sub> ↓ 0,48 (0,43-0,54) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Etravirin hat die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir signifikant gesenkt. Der Effekt von Etravirin auf die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir wurde durch die gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir abgeschwächt und wird durch Atazanavir/Ritonavir voraussichtlich abgeschwächt werden.
Dolutegravir + Darunavir/Ritonavir 50 mg einmal täglich + 600/100 mg zweimal täglich	<u>Dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C <sub>min</sub> ↓ 0,63 (0,52-0,77) C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	INTELENCE soll nur zusammen mit Dolutegravir angewendet werden, wenn gleichzeitig Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir angewendet wird. Diese Kombination kann ohne Dosisanpassung angewendet werden.
Dolutegravir + Lopinavir/Ritonavir 50 mg einmal täglich + 400/100 mg zweimal täglich	<u>Dolutegravir</u> AUC ↔ 1,11 (1,02-1,20) C <sub>min</sub> ↑ 1,28 (1,13-1,45) C <sub>max</sub> ↔ 1,07 (1,02-1,13) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	
Raltegravir 400 mg zweimal täglich	<u>Raltegravir</u> AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C <sub>min</sub> ↓ 0,66 (0,34-1,26) C <sub>max</sub> ↓ 0,89 (0,68-1,15) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C <sub>min</sub> ↔ 1,17 (1,10-1,26) C <sub>max</sub> ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE und Raltegravir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin 0,5 mg Einzeldosis	<u>Digoxin</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE und Digoxin können ohne Dosisanpassungen angewendet werden. Es wird empfohlen, die Digoxinspiegel zu überwachen, wenn Digoxin mit INTELENCE kombiniert wird.
Amiodaron Bepridil Disopyramid Flecainid Lidocain (systemisch) Mexiletin Propafenon Chinidin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass INTELENCE die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika vermindert.	Vorsicht ist geboten, und falls möglich wird eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen der Antiarrhythmika empfohlen, wenn sie gleichzeitig mit INTELENCE angewendet werden.

<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Azithromycin	Nicht untersucht. Basierend auf dem biliären Eliminierungsweg von Azithromycin sind keine Wechselwirkungen zwischen Azithromycin und INTELENCE zu erwarten.	INTELENCE und Azithromycin können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich	<u>Clarithromycin</u> AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) C <sub>min</sub> ↓ 0,47 (0,38-0,57) C <sub>max</sub> ↓ 0,66 (0,57-0,77) <u>14-OH-Clarithromycin</u> AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C <sub>min</sub> ↔ 1,05 (0,90-1,22) C <sub>max</sub> ↑ 1,33 (1,13-1,56) <u>Etravirin</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C <sub>min</sub> ↑ 1,46 (1,36-1,58) C <sub>max</sub> ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Die Clarithromycin-Verfügbarkeit war durch Etravirin vermindert, die Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin jedoch erhöht. Da 14-Hydroxy-Clarithromycin eine verminderte Aktivität gegen den <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC) aufweist, kann die Gesamtaktivität gegen dieses Pathogen verändert sein; deshalb sollten für die Behandlung des MAC Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
Warfarin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass INTELENCE die Plasmakonzentrationen von Warfarin erhöht.	Es wird empfohlen, die <i>international normalised ratio</i> (INR-Werte) zu überwachen, wenn Warfarin mit INTELENCE kombiniert wird.
<b>ANTIKONVULSIVA</b>		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin die Plasmakonzentrationen von Etravirin vermindern.	Eine Kombination wird nicht empfohlen.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Fluconazol 200 mg einmal morgens	<u>Fluconazol</u> AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C <sub>min</sub> ↔ 0,91 (0,84-0,98) C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-1,00) <u>Etravirin</u> AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C <sub>min</sub> ↑ 2,09 (1,90-2,31) C <sub>max</sub> ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE und Fluconazol können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Itraconazol Ketoconazol Posaconazol	Nicht untersucht. <u>Posaconazol</u> , ein potenter CYP3A4-Inhibitor, kann die Plasmakonzentrationen von Etravirin erhöhen. <u>Itraconazol</u> und <u>Ketoconazol</u> sind sowohl potente Inhibitoren als auch Substrate von CYP3A4. Die gleichzeitige systemische Anwendung von Itraconazol oder Ketoconazol mit INTELENCE kann die Plasmakonzentrationen von Etravirin erhöhen. Gleichzeitig können die Plasmakonzentrationen von Itraconazol oder Ketoconazol durch INTELENCE vermindert werden.	INTELENCE und diese Antimykotika können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.

<p>Voriconazol 200 mg zweimal täglich</p>	<p><u>Voriconazol</u> AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C<sub>min</sub> ↑ 1,23 (0,87-1,75) C<sub>max</sub> ↓ 0,95 (0,75-1,21) <u>Etravirin</u> AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C<sub>min</sub> ↑ 1,52 (1,41-1,64) C<sub>max</sub> ↑ 1,26 (1,16-1,38)</p>	<p>INTELENCE und Voriconazol können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.</p>
<b>ANTIMALARIAMITTEL</b>		
<p>Artemether/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 Dosen in der Stunde 0, 8, 24, 36, 48 und 60</p>	<p><u>Artemether</u> AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C<sub>min</sub> ↓ 0,82 (0,67-1,01) C<sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,55-0,94) <u>Dihydroartemisinin</u> AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C<sub>min</sub> ↓ 0,83 (0,71-0,97) C<sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,71-0,99) <u>Lumefantrin</u> AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C<sub>min</sub> ↔ 0,97 (0,83-1,15) C<sub>max</sub> ↔ 1,07 (0,94-1,23) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C<sub>min</sub> ↔ 1,08 (1,04-1,14) C<sub>max</sub> ↔ 1,11 (1,06-1,17)</p>	<p>Die Verringerung der Verfügbarkeit von Artemether und/oder seines aktiven Metaboliten Dihydroartemisinin kann zu einer verringerten Wirksamkeit gegen Malaria führen. Daher soll eine engmaschige Überwachung des Ansprechens auf die Malariabehandlung gewährleistet sein, wenn INTELENCE zusammen mit Artemether/Lumefantrin angewendet wird. Eine Dosisanpassung für INTELENCE ist nicht erforderlich.</p>
<b>TUBERKULOSTATIKA</b>		
<p>Rifampicin Rifapentin</p>	<p>Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Rifampicin und Rifapentin die Plasmakonzentrationen von Etravirin verringern. INTELENCE sollte in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor (PI) angewendet werden. Rifampicin ist kontraindiziert in Kombination mit geboosterten PIs.</p>	<p>Eine Kombination wird nicht empfohlen.</p>
<p>Rifabutin 300 mg einmal täglich</p>	<p>In Kombination mit einem geboosterten PI: Bisher wurde keine Interaktionsstudie durchgeführt. Auf historischen Daten basierend, kann bei Etravirin eine verminderte Verfügbarkeit und bei Rifabutin, speziell bei 25-O-Desacetyl-Rifabutin, eine erhöhte Verfügbarkeit erwartet werden.  Ohne Kombination mit einem geboosterten PI (liegt außerhalb des empfohlenen Anwendungsgebietes von Etravirin): <u>Rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C<sub>min</sub> ↓ 0,76 (0,66-0,87) C<sub>max</sub> ↓ 0,90 (0,78-1,03) <u>25-O-Desacetyl-Rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C<sub>min</sub> ↓ 0,78 (0,70-0,87) C<sub>max</sub> ↓ 0,85 (0,72--1,00) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,56-0,74) C<sub>max</sub> ↓ 0,63 (0,53-0,74)</p>	<p>Die Kombination von INTELENCE mit einem geboosterten PI und Rifabutin sollte aufgrund des Risikos der Verminderung der Verfügbarkeit von Etravirin und des Risikos der Erhöhung der Verfügbarkeiten von Rifabutin und 25-O-Desacetyl-Rifabutin mit Vorsicht erfolgen. Eine engmaschige Überwachung der virologischen Antwort und Rifabutin-assoziiierter Nebenwirkungen wird empfohlen. Bitte ziehen Sie zur Dosisanpassung von Rifabutin die Produktinformation des entsprechenden geboosterten PI hinzu.</p>

<b>BENZODIAZEPINE</b>		
Diazepam	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Etravirin die Plasmakonzentrationen von Diazepam erhöht.	Für Diazepam sollten Alternativen in Erwägung gezogen werden.
<b>KORTIKOSTEROIDE</b>		
Dexamethason (systemisch)	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Dexamethason die Plasmakonzentration von Etravirin vermindert.	Die Anwendung von systemischem Dexamethason muss mit Vorsicht erfolgen, oder es müssen Alternativen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Langzeitanwendung.
<b>ÖSTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA</b>		
Ethinylestradiol 0,035 mg einmal täglich Norethisteron 1 mg einmal täglich	<u>Ethinylestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C <sub>min</sub> ↔ 1,09 (1,01-1,18) C <sub>max</sub> ↑ 1,33 (1,21-1,46) <u>Norethisteron</u> AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C <sub>min</sub> ↓ 0,78 (0,68-0,90) C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,98-1,12) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Die Kombination von östrogen- und/oder progesteronhaltigen Kontrazeptiva und INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen erfolgen.
<b>DIREKT WIRKENDE HEPATITIS-C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL</b>		
Ribavirin	Nicht untersucht, jedoch sind, basierend auf dem renalen Eliminierungsweg von Ribavirin, keine Wechselwirkungen zu erwarten.	Die Kombination von INTELENCE und Ribavirin kann ohne Dosisanpassungen erfolgen.
Boceprevir Boceprevir 800 mg dreimal täglich + Etravirin 200 mg alle 12 Stunden	<u>Boceprevir</u> AUC ↑ 1,10 (0,94-1,28) C <sub>max</sub> ↑ 1,10 (0,94-1,29) C <sub>min</sub> ↓ 0,88 (0,66-1,17) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,77 (0,66-0,91) C <sub>max</sub> ↓ 0,76 (0,68-0,85) C <sub>min</sub> ↓ 0,71 (0,54-0,95)	Die klinische Bedeutung der Reduktionen der pharmakokinetischen Parameter von Etravirin und der C <sub>min</sub> von Boceprevir im Rahmen der Kombinationstherapie mit antiretroviralen HIV-Arzneimitteln, die auch die Pharmakokinetik von Etravirin und/oder Boceprevir beeinflussen, wurde nicht direkt erfasst. Eine verstärkte klinische und labormedizinische Überwachung der HIV- und HCV-Suppression wird empfohlen.
Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden	<u>Telaprevir</u> AUC ↓ 0,84 (0,71-0,98) C <sub>max</sub> ↓ 0,90 (0,79-1,02) C <sub>min</sub> ↓ 0,75 (0,61-0,92) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 0,94 (0,85-1,04) C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,84-1,03) C <sub>min</sub> ↔ 0,97 (0,86-1,10)	Die Kombination von INTELENCE und Telaprevir kann ohne Dosisanpassungen erfolgen.
<b>PFLANZLICHE PRODUKTE</b>		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Etravirin vermindert.	Eine Kombination wird nicht empfohlen.

<b>HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER</b>		
Atorvastatin 40 mg einmal täglich	<u>Atorvastatin</u> AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-OH-Atorvastatin</u> AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C <sub>min</sub> ↔ 1,10 (1,02-1,19) C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,93-1,02)	Die Kombination von INTELENCE und Atorvastatin kann ohne Dosisanpassung erfolgen. Es könnte jedoch erforderlich sein, dass die Atorvastatin-Dosis auf Grundlage des klinischen Ansprechens geändert werden muss.
Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen zwischen <u>Pravastatin</u> und INTELENCE erwartet. <u>Lovastatin</u> , <u>Rosuvastatin</u> und <u>Simvastatin</u> sind CYP3A4-Substrate, und eine Anwendung zusammen mit INTELENCE kann zu niedrigeren Plasmakonzentrationen des jeweiligen HMG-CoA-Reduktase-Hemmers führen. <u>Fluvastatin</u> und <u>Rosuvastatin</u> werden durch CYP2C9 metabolisiert, und eine Anwendung zusammen mit INTELENCE kann zu höheren Plasmakonzentrationen des jeweiligen HMG-CoA-Reduktase-Hemmers führen.	Dosisanpassungen für diese HMG-CoA-Reduktase-Hemmer können erforderlich sein.
<b>H2-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
Ranitidin 150 mg zweimal täglich	<u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen gleichzeitig mit H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten angewendet werden.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Etravirin die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus vermindert.	Eine gleichzeitige Anwendung mit systemischen Immunsuppressiva sollte mit Vorsicht erfolgen, weil die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus bei gleichzeitiger Anwendung von INTELENCE beeinflusst werden können.
<b>NARKOTIKA</b>		
Methadon Individuelle Dosierung von 60 mg bis 130 mg einmal täglich	<u>R(-) Methadon</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C <sub>min</sub> ↔ 1,10 (1,02-1,19) C <sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,96-1,09) <u>S(+)</u> Methadon AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C <sub>min</sub> ↔ 0,89 (0,81-0,98) C <sub>max</sub> ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Basierend auf den klinischen Befunden waren keine Veränderungen der Methadondosis während oder nach der Phase der gleichzeitigen Anwendung von INTELENCE erforderlich.

<b>PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) HEMMER</b>		
Sildenafil 50 mg Einzeldosis Tadalafil Vardenafil	<u>Sildenafil</u> AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-Desmethyl-Sildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Um die erwünschte klinische Wirkung zu erreichen, kann die gleichzeitige Anwendung von PDE-5-Hemmern und INTELENCE eine Dosisanpassung des PDE-5-Hemmers erfordern.
<b>THROMBOZYTEN-AGGREGATIONSHEMMER</b>		
Clopidogrel	<i>In-vitro</i> -Daten zeigen, dass Etravirin CYP2C19 inhibiert. Es ist deshalb möglich, dass Etravirin durch die Inhibition von CYP2C19 <i>in vivo</i> die Metabolisierung von Clopidogrel zu seinem aktiven Metaboliten hemmt. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung wurde bisher nicht nachgewiesen.	Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, von einer gleichzeitigen Anwendung von Etravirin und Clopidogrel abzusehen.
<b>PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN</b>		
Omeprazol 40 mg einmal täglich	<u>Etravirin</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen gleichzeitig mit Protonenpumpen-Inhibitoren angewendet werden.
<b>SELEKTIVE SEROTONIN-REUPTAKE-INHIBITOREN (SSRIs)</b>		
Paroxetin 20 mg einmal täglich	<u>Paroxetin</u> AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C <sub>min</sub> ↓ 0,87 (0,75-1,02) C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,95-1,20) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,98-1,17) C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen zusammen mit Paroxetin angewendet werden.

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

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

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

### Schwangerschaft

Wenn über die Anwendung von antiretroviralen Mitteln zur Behandlung einer HIV-Infektion bei Schwangeren und somit die Reduktion des Risikos einer vertikalen HIV-Übertragung auf das Neugeborene entschieden wird, sollten grundsätzlich die tierexperimentellen Daten sowie die klinische Erfahrung bei Schwangeren berücksichtigt werden, um die Sicherheit für den Fetus zu charakterisieren.

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

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

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von mäßiger oder stärkerer Ausprägung ( $\geq$  Grad 2), die bei mit INTELENCE behandelten Patienten auftraten, sind in Tabelle 2 zusammengefasst (Basistherapie ist als „BR“ markiert). Als Nebenwirkungen bewertete Laborwert-Anomalien sind in einem Abschnitt unter Tabelle 2 aufgenommen. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis

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

<b>Tabelle 2: DUET-1- und DUET-2-Studien</b>		
<b>Systemorganklasse (SOC)</b>	<b>Häufigkeits-Kategorie</b>	<b>Nebenwirkungen (INTELENCE + BR versus Placebo + BR)</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	häufig	Thrombozytopenie (1,3% vs. 1,5%), Anämie (4,0% vs. 3,8%)
Erkrankungen des Immunsystems	gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom (0,2% vs. 0,3%), Arzneimittelüberempfindlichkeit (0,8% vs. 1,2%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig	Diabetes mellitus (1,3% vs. 0,2%), Hyperglykämie (1,5% vs. 0,7%), Hypercholesterinämie (4,3% vs. 3,6%), Hypertriglyzeridämie (6,3% vs. 4,3%), Hyperlipidämie (2,5% vs. 1,3%)
	gelegentlich	Anorexie (0,8% vs. 1,5%), Dyslipidämie (0,8% vs. 0,3%)
Psychiatrische Erkrankungen	häufig	Angstzustände (1,7% vs. 2,6%), Schlaflosigkeit (2,7% vs. 2,8%)
	gelegentlich	Verwirrheitszustände (0,2% vs. 0,2%), Desorientiertheit (0,2% vs. 0,3%), Albträume (0,2% vs. 0,2%), Schlafstörungen (0,5% vs. 0,5%), Nervosität (0,2% vs. 0,3%), anomale Träume (0,2% vs. 0,2%)
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	periphere Neuropathie (3,8% vs. 2,0%), Kopfschmerz (3,0% vs. 4,5%)
	gelegentlich	Krampfanfall (0,5% vs. 0,7%), Synkope (0,3% vs. 0,3%), Amnesie (0,3% vs. 0,5%), Tremor (0,2% vs. 0,3%), Somnolenz (0,7% vs. 0,5%), Parästhesie (0,7% vs. 0,7%), Hypästhesie (0,5% vs. 0,2%), Hypersomnie (0,2% vs. 0%), Aufmerksamkeitsstörung (0,2% vs. 0,2%)
Augenerkrankungen	gelegentlich	Verschwommenes Sehen (0,7% vs. 0%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	gelegentlich	Schwindel (0,2% vs. 0,5%)
Herzkrankungen	häufig	Myokardinfarkt (1,3% vs. 0,3%)
	gelegentlich	Vorhofflimmern (0,2% vs. 0,2%), Angina pectoris (0,5% vs. 0,3%)
Gefäßerkrankungen	häufig	Hypertonie (3,2% vs. 2,5%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	gelegentlich	Bronchospasmus (0,2% vs. 0%), Belastungs-Dyspnoe (0,5% vs. 0,5%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	gastroösophageale Reflux-Krankheit (1,8% vs. 1,0%), Diarrhö (7,0% vs. 11,3%), Erbrechen (2,8% vs. 2,8%), Übelkeit (5,2% vs. 4,8%), Bauchschmerzen (3,5% vs. 3,1%), Blähungen (1,5% vs. 1,0%), Gastritis (1,5% vs. 1,0%)
	gelegentlich	Pankreatitis (0,7% vs. 0,3%), Hämatemesis (0,2% vs. 0%), Stomatitis (0,2% vs. 0,2%), Obstipation (0,3% vs. 0,5%), aufgetriebenes Abdomen (0,7% vs. 1,0%), Mundtrockenheit (0,3% vs. 0%), Würgereiz (0,2% vs. 0%)
Leber- und Gallenerkrankungen	gelegentlich	Hepatitis (0,2% vs. 0,3%), Steatosis hepatis (0,3% vs. 0%), zytolytische Hepatitis (0,3% vs. 0%), Hepatomegalie (0,5% vs. 0,2%)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig	Hautausschlag (10,0% vs. 3,5%)
	häufig	Nachtschweiß (1,0% vs. 1,0%)
	gelegentlich	Gesichtsschwellung (0,3% vs. 0%), Hyperhidrose (0,5% vs. 0,2%), Prurigo (0,7% vs. 0,5%), trockene Haut (0,3% vs. 0,2%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	häufig	Niereninsuffizienz (2,7% vs. 2,0%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	gelegentlich	Gynäkomastie (0,2% vs. 0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Fatigue (3,5% vs. 4,6%)
	gelegentlich	Trägheit (0,2% vs. 0%)

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

#### *Laborwert-Anomalien*

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

#### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

##### *Metabolische Parameter*

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Immunrekonstitutionssyndrom*

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

##### *Osteonekrose*

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

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

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

mäßig, vom makulopapulösen Typ und trat meistens in der zweiten Woche der Therapie auf. Der Hautausschlag war zumeist selbstlimitierend und klang im Allgemeinen innerhalb 1 Woche bei fortgeführter Therapie ab.

#### Andere spezielle Patientengruppen

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

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

#### Nebenwirkungen nach Markteinführung von INTELENCE

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

#### Antivirale Aktivität *in vitro*

Etravirin weist mit medianen EC<sub>50</sub>-Werten im Bereich von 0,9 bis 5,5 nM eine Wirkung gegen den Wildtyp HIV-1 bei T-Zell-Linien und primären Zellen auf. Etravirin zeigt eine Wirkung gegen die HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, E, F und G) und primäre Isolate der HIV-1-Gruppe O mit EC<sub>50</sub>-Werten von 0,3 bis 1,7 nM bzw. 11,5 bis 21,7 nM. Obwohl Etravirin *in vitro* eine Wirkung gegen den HIV-2-Wildtyp mit medianen EC<sub>50</sub>-Werten von 5,7 bis 7,2 µM zeigt, wird die Behandlung einer HIV-2-Infektion mit Etravirin aufgrund fehlender klinischer Daten nicht empfohlen. Etravirin

behält seine Wirksamkeit gegen virale HIV-1-Stämme bei, die gegen Nukleosidale Reverse-Transkriptase- und/oder Protease-Inhibitoren resistent sind. Zusätzlich zeigt Etravirin einen EC<sub>50</sub>-Fold-Change (FC) ≤ 3 bei 60% von 6.171 NNRTI-resistenten klinischen Isolaten.

### Resistenz

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

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

### Kreuzresistenz

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

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Therapieerfahrene erwachsene Patienten*

#### Pivotal Studien

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

#### Studienmerkmale

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

Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse

<b>Tabelle 3: Gepoolte 48-Wochen-Daten aus DUET-1 und DUET-2</b>			
	INTELENCE + BR N=599	Placebo + BR N=604	Behandlungsunterschied (95% KI)
<i>Ausgangsmerkmale</i>			
Medianer Plasma-HIV-1-RNA-Wert	4,8 log <sub>10</sub> Kopien/ml	4,8 log <sub>10</sub> Kopien/ml	
Mediane CD4-Zellzahl	99 x 10 <sup>6</sup> Zellen/l	109 x 10 <sup>6</sup> Zellen/l	
<i>Behandlungsergebnisse</i>			
Bestätigte, nicht nachweisbare Viruslast (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) <sup>a</sup> n (%)			
Gesamt	363 (60,6%)	240 (39,7%)	20,9% (15,3%; 26,4%) <sup>d</sup>
<i>De-novo</i> -ENF	109 (71,2%)	93 (58,5%)	12,8% (2,3%; 23,2%) <sup>f</sup>
Nicht <i>de-novo</i> -ENF	254 (57,0%)	147 (33,0%)	23,9% (17,6%; 30,3%) <sup>f</sup>
< 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml <sup>a</sup> n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%) <sup>d</sup>
Mittlere Veränderung des HIV-1-RNA-log <sub>10</sub> im Vergl. zu den Ausgangswerten (log <sub>10</sub> Kopien/ml) <sup>b</sup>	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) <sup>c</sup>
Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl im Vergl. zu den Ausgangswerten (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) <sup>c</sup>
Jegliche AIDS-definierende Erkrankung und/oder Tod n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9%; -0,9%) <sup>e</sup>

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

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

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

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

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

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

Da es einen signifikanten Einfluss von ENF auf die Behandlungen gab, wurde die Primäranalyse für 2 ENF-Strata durchgeführt (Patienten, die ENF wieder oder nicht anwendeten, versus Patienten, die ENF *de novo* anwendeten). Die Ergebnisse von Woche 48 der gepoolten Analyse von DUET-1 und DUET-2 haben gezeigt, dass der INTELENCE-Arm dem Placebo-Arm überlegen war und zwar unabhängig davon, ob ENF *de novo* (p = 0,0199) angewendet wurde oder nicht (p < 0,0001). Die Ergebnisse der Analyse (Daten von Woche 48) bezüglich des ENF-Stratum sind in Tabelle 3 aufgeführt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hinweis: Alle Patienten in den DUET-Studien erhielten eine Basistherapie, die Darunavir/r, durch den Prüfarzt ausgewählte NRTIs und optional Enfuvirtid enthielt.

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

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

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

*Explorativer direkter Vergleich mit Protease-Inhibitoren bei Protease-Inhibitor-naiven Patienten (Studie TMC125-C227)*

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

In Woche 12 war das virologische Ansprechen im PI-Kontrollarm größer (-2,2 log<sub>10</sub> Kopien/ml im Vergleich zum Ausgangswert; N=53) als im INTELENCE-Arm (-1,4 log<sub>10</sub> Kopien/ml im Vergleich zum Ausgangswert; N=40). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant.

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

Kinder und Jugendliche

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

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

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

<b>Tabelle 6: Virologisches Ansprechen (ITT - TLOVR), Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für die log<sub>10</sub>-Viruslast (NC = F) und für den CD4-Zellanteil (in Prozent) und die Zellzahl (NC = F) in Woche 24 in Studie TMC125-C213 und die gepoolten DUET-Studien</b>				
<b>Studie Alter beim Screening Behandlungsgruppe</b>	<b>TMC125-C213 6 bis &lt; 12 Jahre ETR N=41</b>	<b>TMC125-C213 12 bis &lt; 18 Jahre ETR N=60</b>	<b>TMC125-C213 6 bis &lt; 18 Jahre ETR N=101</b>	<b>Gepoolte DUET-Studien ≥ 18 Jahre ETR N=599</b>
<b>Virologische Parameter</b>				
Viruslast < 50 Kopien/ml in Woche 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Viruslast < 400 Kopien/ml in Woche 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)

≥ 1 log <sub>10</sub> Abfall gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für die log <sub>10</sub> -Viruslast (Kopien/ml) in Woche 24, Mittelwert (SE) und Median (Bereich)	-1,62 (0,21) -1,68 (-4,3; 0,9)	-1,44 (0,17) -1,68 (-4,0; 0,7)	-1,51 (0,13) -1,68 (-4,3; 0,9)	-2,37 (0,05) -2,78 (-4,6; 1,4)
Immunologische Parameter				
Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für die CD4-Zellzahl (x 10 <sup>6</sup> Zellen/l), Mittelwert (SE) und Median (Bereich)	125 (33,0) 124 (-410; 718)	104 (17,5) 81 (-243; 472)	112 (16,9) 108 (-410; 718)	83,5 (3,64) 77,5 (-331; 517)
Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für den CD4-Zellanteil in Prozent, Median (Bereich)	4% (-9; 20)	3% (-4; 14)	4% (-9; 20)	3% (-7; 23)

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

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

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

#### Schwangerschaft und postpartale Phase

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Etravirin wurden an gesunden erwachsenen Probanden sowie an behandelungserfahrenen HIV-1-infizierten erwachsenen und pädiatrischen Patienten untersucht. Die Etravirin-Exposition war bei den HIV-1-infizierten Patienten niedriger (35-50%) als bei den gesunden Probanden.

<b>Tabelle 7: Geschätzte Populations-Pharmakokinetik von Etravirin 200 mg 2x tgl. bei HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten (integrierte Daten aus Phase-III-Studien in Woche 48)*</b>	
<b>Parameter</b>	<b>Etravirin 200 mg 2x tgl. N = 575</b>
AUC <sub>12h</sub> (ng•h/ml)	
Geometrisches Mittel ± Standardabweichung	4.522 ± 4.710
Median (Bereich)	4.380 (458 – 59.084)
C <sub>0h</sub> (ng/ml)	
Geometrisches Mittel ± Standardabweichung	297 ± 391

Median (Bereich)	298 (2 – 4.852)
------------------	-----------------

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

Hinweis: Die mediane Proteinbindung der EC50 adjustiert für MT4-Zellen, die mit HIV-1/IIIB infiziert waren, betrug *in vitro* = 4 ng/ml.

### Resorption

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

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

### Einfluss von Nahrung auf die Resorption

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

### Verteilung

Etravirin ist *in vitro* zu ungefähr 99,9% an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin (99,6%) und  $\alpha$ 1-saures Glykoprotein (97,66%-99,02%). Die Verteilung von Etravirin in andere Kompartimente als das Plasma (z. B. zerebrospinale Flüssigkeit, Genitaltraktsekretionen) wurde beim Menschen nicht untersucht.

### Biotransformation

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

### Elimination

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

### Besondere Patientengruppen

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

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

<b>Tabelle 8: Populations-Pharmakokinetische Schätzungen von Etravirin (Kombination aller Dosierungen) bei antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren (PIANO 48-Wochen-Analyse)</b>	
Parameter	N = 101
AUC <sub>12h</sub> (ng•h/ml)	
Geometrisches Mittel ± Standardabweichung	3.729 ± 4.305
Median (Bereich)	4.560 (62 – 28.865)
C <sub>0h</sub> (ng/ml)	

Geometrisches Mittel $\pm$ Standardabweichung	205 $\pm$ 342
Median (Bereich)	287 (2 – 2.276)

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

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

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Geschlecht*

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

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

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

#### *Leberfunktionsstörung*

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

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

Populationspezifische Analysen der Pharmakokinetik in den DUET-1- und DUET-2-Studien zeigten eine reduzierte Clearance von INTELENCE bei HIV-1-infizierten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus-Koinfektion (was möglicherweise zu einer erhöhten Exposition und einer Änderung des Sicherheitsprofils führen könnte). Angesichts der begrenzten Daten, die zu Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder -C-Koinfektion verfügbar sind, ist besondere Vorsicht geboten, wenn INTELENCE bei diesen Patienten angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Schwangerschaft und postpartale Phase*

In Studie TMC114HIV3015 wurde Etravirin 200 mg 2x tägl. in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei 15 Schwangeren während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft sowie in der postpartalen Phase untersucht. Die Exposition gegenüber dem Gesamt-Etravirin war nach der Einnahme von Etravirin 200 mg 2x tägl. als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes im Allgemeinen höher während der Schwangerschaft im Vergleich zur postpartalen Phase

(siehe Tabelle 9). Die Unterschiede waren für die Exposition gegenüber ungebundenem Etravirin weniger stark ausgeprägt.

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

<b>Tabelle 9: Ergebnisse zur Pharmakokinetik des Gesamt-Etravirins nach der Einnahme von Etravirin 200 mg 2x täglich als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft und der postpartalen Phase.</b>			
Pharmakokinetik von Etravirin (Mittelwert $\pm$ SD, Median)	<b>Etravirin 200 mg 2x tägl., postpartale Phase</b>	<b>Etravirin 200 mg 2x tägl., zweites Trimenon</b>	<b>Etravirin 200 mg 2x tägl., drittes Trimenon</b>
N	10	13	10 <sup>a</sup>
$C_{\min}$ , ng/ml	269 $\pm$ 182 284	383 $\pm$ 210 346	349 $\pm$ 103 371
$C_{\max}$ , ng/ml	569 $\pm$ 261 528	774 $\pm$ 300 828	785 $\pm$ 238 694
$AUC_{12h}$ , h*ng/ml	5.004 $\pm$ 2.521 5.246	6.617 $\pm$ 2.766 6.836	6.846 $\pm$ 1.482 6.028

<sup>a</sup> n = 9 für  $AUC_{12h}$

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Etravirin war bei Ratten und männlichen Mäusen nicht kanzerogen. Ein Anstieg der Inzidenzen von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen wurde bei weiblichen Mäusen beobachtet. Die hepatozellulären Befunde bei weiblichen Mäusen werden allgemein als nagerspezifisch erachtet, diese sind assoziiert mit einer Induktion von Leberenzymen und für den Menschen bedingt relevant. Die systemische Etravirin-Exposition (basierend auf der AUC) war bei den getesteten Höchstdosen im Vergleich zu jener, die bei der empfohlenen therapeutischen Dosis (200 mg 2x tgl.) bei Menschen beobachtet wurde, das 0,6-fache (Mäuse) und zwischen dem 0,2- und 0,7-fachen (Ratten).

*In-vitro*- und *In-vivo*-Studien mit Etravirin ergaben keinen Hinweis auf ein mutagenes Potential.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hypromellose  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Croscarmellose Natrium  
Magnesiumstearat  
Lactose-Monohydrat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Flasche ist aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), die 120 Tabletten und 3 Beutel mit Trockenmittel enthält und mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen (PP) versehen ist.

Jede Schachtel enthält 1 Flasche.

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

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

- die Tablette(n) in 5 ml (1 Teelöffel) Wasser oder in mindestens so viel Flüssigkeit geben, dass das Arzneimittel bedeckt ist;
- gut umrühren, bis das Wasser milchig aussieht;
- falls benötigt, mehr Wasser oder alternativ Orangensaft oder Milch zugeben (die Patienten sollen die Tabletten nicht in Orangensaft oder Milch geben, ohne zuerst Wasser zuzugeben);
- sofort austrinken;
- das Glas mehrere Male mit Wasser, Orangensaft oder Milch ausspülen und jedes Mal die Flüssigkeit ganz austrinken, um sicherzustellen, dass der Patient die vollständige Dosis eingenommen hat.

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/468/001

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. August 2008

Datum der letzten Verlängerung: 28. August 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

INTELENCE 200 mg Tabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 200 mg Etravirin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

INTELENCE ist stets zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen.

#### Dosierung

##### *Erwachsene*

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

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

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

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

#### Vergessene Dosis

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis INTELENCE vergessen hat und dies innerhalb von 6 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, sollte der Patient die Einnahme so bald wie möglich nach einer Mahlzeit nachholen und dann die nächste Dosis wieder zur gewohnten Zeit einnehmen. Wenn ein Patient die Einnahme einer Dosis vergessen hat und der übliche Einnahmezeitpunkt mehr als 6 Stunden zurückliegt, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht mehr nachholen und mit seinem gewohnten Dosierungsschema einfach fortfahren.

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Leberfunktionsstörung*

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

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

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

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

#### *Schwangerschaft und postpartale Phase*

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

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

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

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

#### Schwere Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

Mit der Anwendung von INTELENCE wurden Fälle von schweren Überempfindlichkeitssyndromen, einschließlich DRESS (Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) und TEN (toxische epidermale Nekrolyse), manchmal tödlich, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das DRESS-Syndrom ist durch Ausschlag, Fieber, Eosinophilie und systemischer Beteiligung (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, schweren Ausschlag oder Ausschlag begleitet von Fieber, allgemeinem Unwohlsein, Fatigue, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Bläschen, Läsionen im Mundbereich, Konjunktivitis, Hepatitis und Eosinophilie) charakterisiert. Die Zeit bis zum Auftreten beträgt normalerweise etwa 3-6 Wochen, und der Ausgang nach Absetzen und Beginn einer Kortikosteroidtherapie ist in den meisten Fällen günstig.

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

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

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

### Hautausschlag

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

### Ältere Patienten

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

### Schwangerschaft

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

### Patienten mit Begleiterkrankungen

#### *Leberfunktionsstörung*

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

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

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

#### *Gewicht und metabolische Parameter*

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

### Immunrekonstitutionssyndrom

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

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

### Osteonekrose

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

### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Aufgrund einer ausgeprägten pharmakokinetischen Wechselwirkung (76%ige Verringerung der Etravirin-AUC), die die virologische Ansprechrate auf Etravirin erheblich beeinträchtigen könnte, wird nicht empfohlen Etravirin mit Tipranavir/Ritonavir zu kombinieren.

Weitere Informationen über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln siehe Abschnitt 4.5.

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

### Arzneimittel, die die Etravirinverfügbarkeit beeinflussen

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

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

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

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

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

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

### Wechselwirkungstabelle

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

<b>Tabelle 1: WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN</b>		
<b>Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten</b>	<b>Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel Kleinste Fehlerquadrate der Mittleren Raten (90% KI; 1,00 = keine Wirkung)</b>	<b>Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung</b>
<b>ANTIINFJEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale Arzneimittel</b>		
<i>NRTIs</i>		
Didanosin 400 mg einmal täglich	<u>Didanosin</u> AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C <sub>min</sub> ↔ 1,05 (0,93-1,18) C <sub>max</sub> ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die PK-Parameter von Didanosin und Etravirin nachgewiesen. INTELENCE und Didanosin können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Tenofovir Disoproxilfumarat 300 mg einmal täglich	<u>Tenofovir</u> AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C <sub>min</sub> ↑ 1,19 (1,13-1,26) C <sub>max</sub> ↑ 1,15 (1,04-1,27) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C <sub>min</sub> ↓ 0,82 (0,73-0,91) C <sub>max</sub> ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die PK-Parameter von Tenofovir und Etravirin nachgewiesen. INTELENCE und Tenofovir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Andere NRTIs	Nicht untersucht. Aufgrund der vorwiegend renalen Ausscheidungswege anderer NRTIs (z. B. Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin und Zidovudin) werden jedoch keine Wechselwirkungen erwartet.	Etravirin kann mit diesen NRTIs ohne Dosisanpassung angewendet werden.
<i>NNRTIs</i>		
Efavirenz Nevirapin Rilpivirin	Die Kombination von zwei NNRTIs hat sich als nicht vorteilhaft erwiesen. Die gleichzeitige Anwendung von INTELENCE und Efavirenz oder Nevirapin kann eine deutliche Verringerung der Plasmakonzentration von Etravirin und den Verlust der therapeutischen Wirkung von INTELENCE verursachen. Die gleichzeitige Anwendung von INTELENCE und Rilpivirin kann eine Verringerung der Plasmakonzentration von Rilpivirin und den Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin verursachen.	Es wird nicht empfohlen, INTELENCE gleichzeitig mit anderen NNRTIs anzuwenden.
<i>HIV-PIs - Ungeboostert (d. h. ohne gleichzeitige Verabreichung mit niedrig-dosiertem Ritonavir)</i>		
Indinavir	Die gleichzeitige Anwendung von INTELENCE und Indinavir kann eine deutliche Verringerung der Plasmakonzentration von Indinavir und den Verlust der therapeutischen Wirkung von Indinavir verursachen.	Es wird nicht empfohlen, INTELENCE gleichzeitig mit Indinavir anzuwenden.
Nelfinavir	Nicht untersucht. Eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Nelfinavir durch INTELENCE ist zu erwarten.	Es wird nicht empfohlen, INTELENCE gleichzeitig mit Nelfinavir anzuwenden.
<i>HIV-PIs - geboostert (mit niedrig-dosiertem Ritonavir)</i>		
Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg einmal täglich	<u>Atazanavir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C <sub>min</sub> ↓ 0,62 (0,55-0,71) C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>Etravirin</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C <sub>min</sub> ↑ 1,26 (1,12-1,42) C <sub>max</sub> ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE und Atazanavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.

Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich	<u>Darunavir</u> AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C <sub>min</sub> ↔ 1,02 (0,90-1,17) C <sub>max</sub> ↔ 1,11 (1,01-1,22) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C <sub>min</sub> ↓ 0,51 (0,44-0,61) C <sub>max</sub> ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE und Darunavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden (siehe auch Abschnitt 5.1).
Fosamprenavir/Ritonavir 700/100 mg zweimal täglich	<u>Amprenavir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C <sub>min</sub> ↑ 1,77 (1,39-2,25) C <sub>max</sub> ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Für Amprenavir/Ritonavir und Fosamprenavir/Ritonavir kann eine Dosisreduktion erforderlich sein, wenn sie gleichzeitig mit INTELENCE angewendet werden. Für diese Dosisreduktion kann die orale Lösung erwogen werden.
Lopinavir/Ritonavir (Tablette) 400/100 mg zweimal täglich	<u>Lopinavir</u> AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C <sub>min</sub> ↓ 0,80 (0,73-0,88) C <sub>max</sub> ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C <sub>min</sub> ↓ 0,55 (0,49-0,62) C <sub>max</sub> ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE und Lopinavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Saquinavir/Ritonavir 1.000/100 mg zweimal täglich	<u>Saquinavir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C <sub>min</sub> ↓ 0,80 (0,46-1,38) C <sub>max</sub> ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C <sub>min</sub> ↓ 0,71 (0,58-0,87) C <sub>max</sub> ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE und Saquinavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg zweimal täglich	<u>Tipranavir</u> AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C <sub>min</sub> ↑ 1,24 (0,96-1,59) C <sub>max</sub> ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C <sub>min</sub> ↓ 0,18 (0,13-0,25) C <sub>max</sub> ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Es wird nicht empfohlen, Tipranavir/Ritonavir gleichzeitig mit INTELENCE anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).
<i>CCR5-Antagonisten</i>		
Maraviroc 300 mg zweimal täglich  Maraviroc/Darunavir/ Ritonavir 150/600/100 mg zweimal täglich	<u>Maraviroc</u> AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C <sub>min</sub> ↓ 0,61 (0,53-0,71) C <sub>max</sub> ↓ 0,40 (0,28-0,57) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C <sub>min</sub> ↔ 1,08 (0,98-1,19) C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>Maraviroc*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57-3,74) C <sub>min</sub> ↑ 5,27 (4,51-6,15) C <sub>max</sub> ↑ 1,77 (1,20-2,60) * verglichen mit Maraviroc 150 mg 2x tgl.	Die empfohlene Dosis für Maraviroc in Kombination mit INTELENCE in Anwesenheit von potenten CYP3A-Inhibitoren (z. B. geboosterte PIs) ist 150 mg 2x tgl. außer für Fosamprenavir/Ritonavir (Maraviroc-Dosis 300 mg 2x tgl.). Eine Dosisanpassung für INTELENCE ist nicht erforderlich. (Siehe auch Abschnitt 4.4).

<i>Fusions-Inhibitoren</i>		
Enfuvirtid 90 mg zweimal täglich	<u>Etravirin*</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>0h</sub> ↔ <sup>a</sup> Enfuvirtid-Konzentration nicht untersucht, keine Wechselwirkung zu erwarten. *basierend auf pharmakokinetischen Analysen der Patientenkollektive	Weder für INTELENCE noch für Enfuvirtid werden Wechselwirkungen erwartet, wenn sie gleichzeitig angewendet werden.
<i>Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren</i>		
Dolutegravir 50 mg einmal täglich	<u>Dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C <sub>min</sub> ↓ 0,12 (0,09-0,16) C <sub>max</sub> ↓ 0,48 (0,43-0,54) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Etravirin hat die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir signifikant gesenkt. Der Effekt von Etravirin auf die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir wurde durch die gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir abgeschwächt und wird durch Atazanavir/Ritonavir voraussichtlich abgeschwächt werden.
Dolutegravir + Darunavir/Ritonavir 50 mg einmal täglich + 600/100 mg zweimal täglich	<u>Dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C <sub>min</sub> ↓ 0,63 (0,52-0,77) C <sub>max</sub> ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	INTELENCE soll nur zusammen mit Dolutegravir angewendet werden, wenn gleichzeitig Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir angewendet wird. Diese Kombination kann ohne Dosisanpassung angewendet werden.
Dolutegravir + Lopinavir/Ritonavir 50 mg einmal täglich + 400/100 mg zweimal täglich	<u>Dolutegravir</u> AUC ↔ 1,11 (1,02-1,20) C <sub>min</sub> ↑ 1,28 (1,13-1,45) C <sub>max</sub> ↔ 1,07 (1,02-1,13) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	INTELENCE und Raltegravir können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Raltegravir 400 mg zweimal täglich	<u>Raltegravir</u> AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C <sub>min</sub> ↓ 0,66 (0,34-1,26) C <sub>max</sub> ↓ 0,89 (0,68-1,15) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C <sub>min</sub> ↔ 1,17 (1,10-1,26) C <sub>max</sub> ↔ 1,04 (0,97-1,12)	
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin 0,5 mg Einzeldosis	<u>Digoxin</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE und Digoxin können ohne Dosisanpassungen angewendet werden. Es wird empfohlen, die Digoxinspiegel zu überwachen, wenn Digoxin mit INTELENCE kombiniert wird.
Amiodaron Bepridil Disopyramid Flecainid Lidocain (systemisch) Mexiletin Propafenon Chinidin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass INTELENCE die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika vermindert.	Vorsicht ist geboten, und falls möglich wird eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen der Antiarrhythmika empfohlen, wenn sie gleichzeitig mit INTELENCE angewendet werden.

<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Azithromycin	Nicht untersucht. Basierend auf dem biliären Eliminierungsweg von Azithromycin sind keine Wechselwirkungen zwischen Azithromycin und INTELENCE zu erwarten.	INTELENCE und Azithromycin können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich	<u>Clarithromycin</u> AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) C <sub>min</sub> ↓ 0,47 (0,38-0,57) C <sub>max</sub> ↓ 0,66 (0,57-0,77) <u>14-OH-Clarithromycin</u> AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C <sub>min</sub> ↔ 1,05 (0,90-1,22) C <sub>max</sub> ↑ 1,33 (1,13-1,56) <u>Etravirin</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C <sub>min</sub> ↑ 1,46 (1,36-1,58) C <sub>max</sub> ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Die Clarithromycin-Verfügbarkeit war durch Etravirin vermindert, die Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin jedoch erhöht. Da 14-Hydroxy-Clarithromycin eine verminderte Aktivität gegen den <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC) aufweist, kann die Gesamtaktivität gegen dieses Pathogen verändert sein; deshalb sollten für die Behandlung des MAC Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
Warfarin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass INTELENCE die Plasmakonzentrationen von Warfarin erhöht.	Es wird empfohlen, die <i>international normalised ratio</i> (INR-Werte) zu überwachen, wenn Warfarin mit INTELENCE kombiniert wird.
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin die Plasmakonzentrationen von Etravirin vermindern.	Eine Kombination wird nicht empfohlen.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Fluconazol 200 mg einmal morgens	<u>Fluconazol</u> AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C <sub>min</sub> ↔ 0,91 (0,84-0,98) C <sub>max</sub> ↔ 0,92 (0,85-1,00) <u>Etravirin</u> AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C <sub>min</sub> ↑ 2,09 (1,90-2,31) C <sub>max</sub> ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE und Fluconazol können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
Itraconazol Ketoconazol Posaconazol	Nicht untersucht. <u>Posaconazol</u> , ein potenter CYP3A4-Inhibitor, kann die Plasmakonzentrationen von Etravirin erhöhen. <u>Itraconazol</u> und <u>Ketoconazol</u> sind sowohl potente Inhibitoren als auch Substrate von CYP3A4. Die gleichzeitige systemische Anwendung von Itraconazol oder Ketoconazol mit INTELENCE kann die Plasmakonzentrationen von Etravirin erhöhen. Gleichzeitig können die Plasmakonzentrationen von Itraconazol oder Ketoconazol durch INTELENCE vermindert werden.	INTELENCE und diese Antimykotika können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.

<p>Voriconazol 200 mg zweimal täglich</p>	<p><u>Voriconazol</u> AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C<sub>min</sub> ↑ 1,23 (0,87-1,75) C<sub>max</sub> ↓ 0,95 (0,75-1,21) <u>Etravirin</u> AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C<sub>min</sub> ↑ 1,52 (1,41-1,64) C<sub>max</sub> ↑ 1,26 (1,16-1,38)</p>	<p>INTELENCE und Voriconazol können ohne Dosisanpassungen angewendet werden.</p>
<b>ANTIMALARIAMITTEL</b>		
<p>Artemether/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 Dosen in der Stunde 0, 8, 24, 36, 48 und 60</p>	<p><u>Artemether</u> AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C<sub>min</sub> ↓ 0,82 (0,67-1,01) C<sub>max</sub> ↓ 0,72 (0,55-0,94) <u>Dihydroartemisinin</u> AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C<sub>min</sub> ↓ 0,83 (0,71-0,97) C<sub>max</sub> ↓ 0,84 (0,71-0,99) <u>Lumefantrin</u> AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C<sub>min</sub> ↔ 0,97 (0,83-1,15) C<sub>max</sub> ↔ 1,07 (0,94-1,23) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C<sub>min</sub> ↔ 1,08 (1,04-1,14) C<sub>max</sub> ↔ 1,11 (1,06-1,17)</p>	<p>Die Verringerung der Verfügbarkeit von Artemether und/oder seines aktiven Metaboliten Dihydroartemisinin kann zu einer verringerten Wirksamkeit gegen Malaria führen. Daher soll eine engmaschige Überwachung des Ansprechens auf die Malariabehandlung gewährleistet sein, wenn INTELENCE zusammen mit Artemether/Lumefantrin angewendet wird. Eine Dosisanpassung für INTELENCE ist nicht erforderlich.</p>
<b>TUBERKULOSTATIKA</b>		
<p>Rifampicin Rifapentin</p>	<p>Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Rifampicin und Rifapentin die Plasmakonzentrationen von Etravirin verringern. INTELENCE sollte in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor (PI) angewendet werden. Rifampicin ist kontraindiziert in Kombination mit geboosterten PIs.</p>	<p>Eine Kombination wird nicht empfohlen.</p>
<p>Rifabutin 300 mg einmal täglich</p>	<p>In Kombination mit einem geboosterten PI: Bisher wurde keine Interaktionsstudie durchgeführt. Auf historischen Daten basierend, kann bei Etravirin eine verminderte Verfügbarkeit und bei Rifabutin, speziell bei 25-O-Desacetyl-Rifabutin, eine erhöhte Verfügbarkeit erwartet werden.  Ohne Kombination mit einem geboosterten PI (liegt außerhalb des empfohlenen Anwendungsgebietes von Etravirin): <u>Rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C<sub>min</sub> ↓ 0,76 (0,66-0,87) C<sub>max</sub> ↓ 0,90 (0,78-1,03) <u>25-O-Desacetyl-Rifabutin</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C<sub>min</sub> ↓ 0,78 (0,70-0,87) C<sub>max</sub> ↓ 0,85 (0,72--1,00) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C<sub>min</sub> ↓ 0,65 (0,56-0,74) C<sub>max</sub> ↓ 0,63 (0,53-0,74)</p>	<p>Die Kombination von INTELENCE mit einem geboosterten PI und Rifabutin sollte aufgrund des Risikos der Verminderung der Verfügbarkeit von Etravirin und des Risikos der Erhöhung der Verfügbarkeiten von Rifabutin und 25-O-Desacetyl-Rifabutin mit Vorsicht erfolgen. Eine engmaschige Überwachung der virologischen Antwort und Rifabutin-assoziiierter Nebenwirkungen wird empfohlen. Bitte ziehen Sie zur Dosisanpassung von Rifabutin die Produktinformation des entsprechenden geboosterten PI hinzu.</p>

<b>BENZODIAZEPINE</b>		
Diazepam	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Etravirin die Plasmakonzentrationen von Diazepam erhöht.	Für Diazepam sollten Alternativen in Erwägung gezogen werden.
<b>KORTIKOSTEROIDE</b>		
Dexamethason (systemisch)	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Dexamethason die Plasmakonzentration von Etravirin vermindert.	Die Anwendung von systemischem Dexamethason muss mit Vorsicht erfolgen, oder es müssen Alternativen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Langzeitanwendung.
<b>ÖSTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA</b>		
Ethinylestradiol 0,035 mg einmal täglich Norethisteron 1 mg einmal täglich	<u>Ethinylestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C <sub>min</sub> ↔ 1,09 (1,01-1,18) C <sub>max</sub> ↑ 1,33 (1,21-1,46) <u>Norethisteron</u> AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C <sub>min</sub> ↓ 0,78 (0,68-0,90) C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,98-1,12) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Die Kombination von östrogen- und/oder progesteronhaltigen Kontrazeptiva und INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen erfolgen.
<b>DIREKT WIRKENDE HEPATITIS-C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL</b>		
Ribavirin	Nicht untersucht, jedoch sind, basierend auf dem renalen Eliminierungsweg von Ribavirin, keine Wechselwirkungen zu erwarten.	Die Kombination von INTELENCE und Ribavirin kann ohne Dosisanpassungen erfolgen.
Boceprevir Boceprevir 800 mg dreimal täglich + Etravirin 200 mg alle 12 Stunden	<u>Boceprevir</u> AUC ↑ 1,10 (0,94-1,28) C <sub>max</sub> ↑ 1,10 (0,94-1,29) C <sub>min</sub> ↓ 0,88 (0,66-1,17) <u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,77 (0,66- 0,91) C <sub>max</sub> ↓ 0,76 (0,68-0,85) C <sub>min</sub> ↓ 0,71 (0,54- 0,95)	Die klinische Bedeutung der Reduktionen der pharmakokinetischen Parameter von Etravirin und der C <sub>min</sub> von Boceprevir im Rahmen der Kombinationstherapie mit antiretroviralen HIV-Arzneimitteln, die auch die Pharmakokinetik von Etravirin und/oder Boceprevir beeinflussen, wurde nicht direkt erfasst. Eine verstärkte klinische und labormedizinische Überwachung der HIV- und HCV-Suppression wird empfohlen.
Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden	<u>Telaprevir</u> AUC ↓ 0,84 (0,71- 0,98) C <sub>max</sub> ↓ 0,90 (0,79-1,02) C <sub>min</sub> ↓ 0,75 (0,61- 0,92) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 0,94 (0,85-1,04) C <sub>max</sub> ↔ 0,93 (0,84-1,03) C <sub>min</sub> ↔ 0,97 (0,86-1,10)	Die Kombination von INTELENCE und Telaprevir kann ohne Dosisanpassungen erfolgen.
<b>PFLANZLICHE PRODUKTE</b>		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Etravirin vermindert.	Eine Kombination wird nicht empfohlen.

<b>HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER</b>		
Atorvastatin 40 mg einmal täglich	<u>Atorvastatin</u> AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-OH-Atorvastatin</u> AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C <sub>min</sub> ↔ 1,10 (1,02-1,19) C <sub>max</sub> ↔ 0,97 (0,93-1,02)	Die Kombination von INTELENCE und Atorvastatin kann ohne Dosisanpassung erfolgen. Es könnte jedoch erforderlich sein, dass die Atorvastatin-Dosis auf Grundlage des klinischen Ansprechens geändert werden muss.
Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen zwischen <u>Pravastatin</u> und INTELENCE erwartet. <u>Lovastatin</u> , <u>Rosuvastatin</u> und <u>Simvastatin</u> sind CYP3A4-Substrate, und eine Anwendung zusammen mit INTELENCE kann zu niedrigeren Plasmakonzentrationen des jeweiligen HMG-CoA-Reduktase-Hemmers führen. <u>Fluvastatin</u> und <u>Rosuvastatin</u> werden durch CYP2C9 metabolisiert, und eine Anwendung zusammen mit INTELENCE kann zu höheren Plasmakonzentrationen des jeweiligen HMG-CoA-Reduktase-Hemmers führen.	Dosisanpassungen für diese HMG-CoA-Reduktase-Hemmer können erforderlich sein.
<b>H2-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
Ranitidin 150 mg zweimal täglich	<u>Etravirin</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen gleichzeitig mit H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten angewendet werden.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Etravirin die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus vermindert.	Eine gleichzeitige Anwendung mit systemischen Immunsuppressiva sollte mit Vorsicht erfolgen, weil die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus bei gleichzeitiger Anwendung von INTELENCE beeinflusst werden können.
<b>NARKOTIKA</b>		
Methadon Individuelle Dosierung von 60 mg bis 130 mg einmal täglich	<u>R(-) Methadon</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C <sub>min</sub> ↔ 1,10 (1,02-1,19) C <sub>max</sub> ↔ 1,02 (0,96-1,09) <u>S(+)</u> Methadon AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C <sub>min</sub> ↔ 0,89 (0,81-0,98) C <sub>max</sub> ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>Etravirin</u> AUC ↔ <sup>a</sup> C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>	Basierend auf den klinischen Befunden waren keine Veränderungen der Methadondosis während oder nach der Phase der gleichzeitigen Anwendung von INTELENCE erforderlich.

<b>PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) HEMMER</b>		
Sildenafil 50 mg Einzeldosis Tadalafil Vardenafil	<u>Sildenafil</u> AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-Desmethyl-Sildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Um die erwünschte klinische Wirkung zu erreichen, kann die gleichzeitige Anwendung von PDE-5-Hemmern und INTELENCE eine Dosisanpassung des PDE-5-Hemmers erfordern.
<b>THROMBOZYTEN-AGGREGATIONSHEMMER</b>		
Clopidogrel	<i>In-vitro</i> -Daten zeigen, dass Etravirin CYP2C19 inhibiert. Es ist deshalb möglich, dass Etravirin durch die Inhibition von CYP2C19 <i>in vivo</i> die Metabolisierung von Clopidogrel zu seinem aktiven Metaboliten hemmt. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung wurde bisher nicht nachgewiesen.	Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, von einer gleichzeitigen Anwendung von Etravirin und Clopidogrel abzusehen.
<b>PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN</b>		
Omeprazol 40 mg einmal täglich	<u>Etravirin</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C <sub>min</sub> nicht durchgeführt C <sub>max</sub> ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen gleichzeitig mit Protonenpumpen-Inhibitoren angewendet werden.
<b>SELEKTIVE SEROTONIN-REUPTAKE-INHIBITOREN (SSRI(s))</b>		
Paroxetin 20 mg einmal täglich	<u>Paroxetin</u> AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C <sub>min</sub> ↓ 0,87 (0,75-1,02) C <sub>max</sub> ↔ 1,06 (0,95-1,20) <u>Etravirin</u> AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C <sub>min</sub> ↔ 1,07 (0,98-1,17) C <sub>max</sub> ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE kann ohne Dosisanpassungen zusammen mit Paroxetin angewendet werden.

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

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

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

### Schwangerschaft

Wenn über die Anwendung von antiretroviralen Mitteln zur Behandlung einer HIV-Infektion bei Schwangeren und somit die Reduktion des Risikos einer vertikalen HIV-Übertragung auf das Neugeborene entschieden wird, sollten grundsätzlich die tierexperimentellen Daten sowie die klinische Erfahrung bei Schwangeren berücksichtigt werden, um die Sicherheit für den Fetus zu charakterisieren.

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

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

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von mäßiger oder stärkerer Ausprägung ( $\geq$  Grad 2), die bei mit INTELENCE behandelten Patienten auftraten, sind in Tabelle 2 zusammengefasst (Basistherapie ist als „BR“ markiert). Als Nebenwirkungen bewertete Laborwert-Anomalien sind in einem Abschnitt unter Tabelle 2 aufgenommen. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis

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

<b>Tabelle 2: DUET-1- und DUET-2-Studien</b>		
<b>Systemorganklasse (SOC)</b>	<b>Häufigkeits-Kategorie</b>	<b>Nebenwirkungen (INTELENCE + BR versus Placebo + BR)</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	häufig	Thrombozytopenie (1,3% vs. 1,5%), Anämie (4,0% vs. 3,8%)
Erkrankungen des Immunsystems	gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom (0,2% vs. 0,3%), Arzneimittelüberempfindlichkeit (0,8% vs. 1,2%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig	Diabetes mellitus (1,3% vs. 0,2%), Hyperglykämie (1,5% vs. 0,7%), Hypercholesterinämie (4,3% vs. 3,6%), Hypertriglyzeridämie (6,3% vs. 4,3%), Hyperlipidämie (2,5% vs. 1,3%)
	gelegentlich	Anorexie (0,8% vs. 1,5%), Dyslipidämie (0,8% vs. 0,3%)
Psychiatrische Erkrankungen	häufig	Angstzustände (1,7% vs. 2,6%), Schlaflosigkeit (2,7% vs. 2,8%)
	gelegentlich	Verwirrheitszustände (0,2% vs. 0,2%), Desorientiertheit (0,2% vs. 0,3%), Albträume (0,2% vs. 0,2%), Schlafstörungen (0,5% vs. 0,5%), Nervosität (0,2% vs. 0,3%), anomale Träume (0,2% vs. 0,2%)
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	periphere Neuropathie (3,8% vs. 2,0%), Kopfschmerz (3,0% vs. 4,5%)
	gelegentlich	Krampfanfall (0,5% vs. 0,7%), Synkope (0,3% vs. 0,3%), Amnesie (0,3% vs. 0,5%), Tremor (0,2% vs. 0,3%), Somnolenz (0,7% vs. 0,5%), Parästhesie (0,7% vs. 0,7%), Hypästhesie (0,5% vs. 0,2%), Hypersomnie (0,2% vs. 0%), Aufmerksamkeitsstörung (0,2% vs. 0,2%)
Augenerkrankungen	gelegentlich	Verschwommenes Sehen (0,7% vs. 0%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	gelegentlich	Schwindel (0,2% vs. 0,5%)
Herzkrankungen	häufig	Myokardinfarkt (1,3% vs. 0,3%)
	gelegentlich	Vorhofflimmern (0,2% vs. 0,2%), Angina pectoris (0,5% vs. 0,3%)
Gefäßerkrankungen	häufig	Hypertonie (3,2% vs. 2,5%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	gelegentlich	Bronchospasmus (0,2% vs. 0%), Belastungs-Dyspnoe (0,5% vs. 0,5%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	gastroösophageale Reflux-Krankheit (1,8% vs. 1,0%), Diarrhö (7,0% vs. 11,3%), Erbrechen (2,8% vs. 2,8%), Übelkeit (5,2% vs. 4,8%), Bauchschmerzen (3,5% vs. 3,1%), Blähungen (1,5% vs. 1,0%), Gastritis (1,5% vs. 1,0%)
	gelegentlich	Pankreatitis (0,7% vs. 0,3%), Hämatemesis (0,2% vs. 0%), Stomatitis (0,2% vs. 0,2%), Obstipation (0,3% vs. 0,5%), aufgetriebenes Abdomen (0,7% vs. 1,0%), Mundtrockenheit (0,3% vs. 0%), Würgereiz (0,2% vs. 0%)
Leber- und Gallenerkrankungen	gelegentlich	Hepatitis (0,2% vs. 0,3%), Steatosis hepatis (0,3% vs. 0%), zytolytische Hepatitis (0,3% vs. 0%), Hepatomegalie (0,5% vs. 0,2%)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig	Hautausschlag (10,0% vs. 3,5%)
	häufig	Nachtschweiß (1,0% vs. 1,0%)
	gelegentlich	Gesichtsschwellung (0,3% vs. 0%), Hyperhidrose (0,5% vs. 0,2%), Prurigo (0,7% vs. 0,5%), trockene Haut (0,3% vs. 0,2%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	häufig	Niereninsuffizienz (2,7% vs. 2,0%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	gelegentlich	Gynäkomastie (0,2% vs. 0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Fatigue (3,5% vs. 4,6%)
	gelegentlich	Trägheit (0,2% vs. 0%)

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

#### *Laborwert-Anomalien*

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

#### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

##### *Metabolische Parameter*

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Immunrekonstitutionssyndrom*

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

##### *Osteonekrose*

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

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

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

mäßig, vom makulopapulösen Typ und trat meistens in der zweiten Woche der Therapie auf. Der Hautausschlag war zumeist selbstlimitierend und klang im Allgemeinen innerhalb 1 Woche bei fortgeführter Therapie ab.

#### Andere spezielle Patientengruppen

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

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

#### Nebenwirkungen nach Markteinführung von INTELENCE

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

#### Antivirale Aktivität *in vitro*

Etravirin weist mit medianen EC<sub>50</sub>-Werten im Bereich von 0,9 bis 5,5 nM eine Wirkung gegen den Wildtyp HIV-1 bei T-Zell-Linien und primären Zellen auf. Etravirin zeigt eine Wirkung gegen die HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, E, F und G) und primäre Isolate der HIV-1-Gruppe O mit EC<sub>50</sub>-Werten von 0,3 bis 1,7 nM bzw. 11,5 bis 21,7 nM. Obwohl Etravirin *in vitro* eine Wirkung gegen den HIV-2-Wildtyp mit medianen EC<sub>50</sub>-Werten von 5,7 bis 7,2 µM zeigt, wird die Behandlung einer HIV-2-Infektion mit Etravirin aufgrund fehlender klinischer Daten nicht empfohlen. Etravirin

behält seine Wirksamkeit gegen virale HIV-1-Stämme bei, die gegen Nukleosidale Reverse-Transkriptase- und/oder Protease-Inhibitoren resistent sind. Zusätzlich zeigt Etravirin einen EC<sub>50</sub>-Fold-Change (FC) ≤ 3 bei 60% von 6.171 NNRTI-resistenten klinischen Isolaten.

### Resistenz

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

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

### Kreuzresistenz

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

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Therapieerfahrene erwachsene Patienten*

#### Pivotal Studien

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

#### Studienmerkmale

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

Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse

<b>Tabelle 3: Gepoolte 48-Wochen-Daten aus DUET-1 und DUET-2</b>			
	INTELENCE + BR N=599	Placebo + BR N=604	Behandlungsunterschied (95% KI)
<i>Ausgangsmerkmale</i>			
Medianer Plasma-HIV-1-RNA-Wert	4,8 log <sub>10</sub> Kopien/ml	4,8 log <sub>10</sub> Kopien/ml	
Mediane CD4-Zellzahl	99 x 10 <sup>6</sup> Zellen/l	109 x 10 <sup>6</sup> Zellen/l	
<i>Behandlungsergebnisse</i>			
Bestätigte, nicht nachweisbare Viruslast (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) <sup>a</sup> n (%)			
Gesamt	363 (60,6%)	240 (39,7%)	20,9% (15,3%; 26,4%) <sup>d</sup>
<i>De-novo</i> -ENF	109 (71,2%)	93 (58,5%)	12,8% (2,3%; 23,2%) <sup>f</sup>
Nicht <i>de-novo</i> -ENF	254 (57,0%)	147 (33,0%)	23,9% (17,6%; 30,3%) <sup>f</sup>
< 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml <sup>a</sup> n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%) <sup>d</sup>
Mittlere Veränderung des HIV-1-RNA-log <sub>10</sub> im Vergl. zu den Ausgangswerten (log <sub>10</sub> Kopien/ml) <sup>b</sup>	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) <sup>c</sup>
Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl im Vergl. zu den Ausgangswerten (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) <sup>c</sup>
Jegliche AIDS-definierende Erkrankung und/oder Tod n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9%; -0,9%) <sup>e</sup>

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

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

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

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

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

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

Da es einen signifikanten Einfluss von ENF auf die Behandlungen gab, wurde die Primäranalyse für 2 ENF-Strata durchgeführt (Patienten, die ENF wieder oder nicht anwendeten, versus Patienten, die ENF *de novo* anwendeten). Die Ergebnisse von Woche 48 der gepoolten Analyse von DUET-1 und DUET-2 haben gezeigt, dass der INTELENCE-Arm dem Placebo-Arm überlegen war und zwar unabhängig davon, ob ENF *de novo* (p = 0,0199) angewendet wurde oder nicht (p < 0,0001). Die Ergebnisse der Analyse (Daten von Woche 48) bezüglich des ENF-Stratum sind in Tabelle 3 aufgeführt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hinweis: Alle Patienten in den DUET-Studien erhielten eine Basistherapie, die Darunavir/r, durch den Prüfarzt ausgewählte NRTIs und optional Enfuvirtid enthielt.

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

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

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

*Explorativer direkter Vergleich mit Protease-Inhibitoren bei Protease-Inhibitor-naiven Patienten (Studie TMC125-C227)*

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

In Woche 12 war das virologische Ansprechen im PI-Kontrollarm größer (-2,2 log<sub>10</sub> Kopien/ml im Vergleich zum Ausgangswert; N=53) als im INTELENCE-Arm (-1,4 log<sub>10</sub> Kopien/ml im Vergleich zum Ausgangswert; N=40). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant.

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

Kinder und Jugendliche

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

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

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

<b>Tabelle 6: Virologisches Ansprechen (ITT - TLOVR), Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für die log<sub>10</sub>-Viruslast (NC = F) und für den CD4-Zellanteil (in Prozent) und die Zellzahl (NC = F) in Woche 24 in Studie TMC125-C213 und die gepoolten DUET-Studien</b>				
<b>Studie Alter beim Screening Behandlungsgruppe</b>	<b>TMC125-C213 6 bis &lt; 12 Jahre ETR N=41</b>	<b>TMC125-C213 12 bis &lt; 18 Jahre ETR N=60</b>	<b>TMC125-C213 6 bis &lt; 18 Jahre ETR N=101</b>	<b>Gepoolte DUET-Studien ≥ 18 Jahre ETR N=599</b>
<b>Virologische Parameter</b>				
Viruslast < 50 Kopien/ml in Woche 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Viruslast < 400 Kopien/ml in Woche 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)

≥ 1 log <sub>10</sub> Abfall gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für die log <sub>10</sub> -Viruslast (Kopien/ml) in Woche 24, Mittelwert (SE) und Median (Bereich)	-1,62 (0,21) -1,68 (-4,3; 0,9)	-1,44 (0,17) -1,68 (-4,0; 0,7)	-1,51 (0,13) -1,68 (-4,3; 0,9)	-2,37 (0,05) -2,78 (-4,6; 1,4)
Immunologische Parameter				
Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für die CD4-Zellzahl (x 10 <sup>6</sup> Zellen/l), Mittelwert (SE) und Median (Bereich)	125 (33,0) 124 (-410; 718)	104 (17,5) 81 (-243; 472)	112 (16,9) 108 (-410; 718)	83,5 (3,64) 77,5 (-331; 517)
Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten für den CD4-Zellanteil in Prozent, Median (Bereich)	4% (-9; 20)	3% (-4; 14)	4% (-9; 20)	3% (-7; 23)

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

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

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

#### Schwangerschaft und postpartale Phase

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Etravirin wurden an gesunden erwachsenen Probanden sowie an behandelungserfahrenen HIV-1-infizierten erwachsenen und pädiatrischen Patienten untersucht. Die Etravirin-Exposition war bei den HIV-1-infizierten Patienten niedriger (35-50%) als bei den gesunden Probanden.

<b>Tabelle 7: Geschätzte Populations-Pharmakokinetik von Etravirin 200 mg 2x tgl. bei HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten (integrierte Daten aus Phase-III-Studien in Woche 48)*</b>	
<b>Parameter</b>	<b>Etravirin 200 mg 2x tgl. N = 575</b>
AUC <sub>12h</sub> (ng•h/ml)	
Geometrisches Mittel ± Standardabweichung	4.522 ± 4.710
Median (Bereich)	4.380 (458 – 59.084)
C <sub>0h</sub> (ng/ml)	
Geometrisches Mittel ± Standardabweichung	297 ± 391

Median (Bereich)	298 (2 – 4.852)
------------------	-----------------

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

Hinweis: Die mediane Proteinbindung der EC50 adjustiert für MT4-Zellen, die mit HIV-1/IIIB infiziert waren, betrug *in vitro* = 4 ng/ml.

### Resorption

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

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

### Einfluss von Nahrung auf die Resorption

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

### Verteilung

Etravirin ist *in vitro* zu ungefähr 99,9% an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin (99,6%) und  $\alpha$ 1-saures Glykoprotein (97,66%-99,02%). Die Verteilung von Etravirin in andere Kompartimente als das Plasma (z. B. zerebrospinale Flüssigkeit, Genitaltraktsekretionen) wurde beim Menschen nicht untersucht.

### Biotransformation

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

### Elimination

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

### Besondere Patientengruppen

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

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

<b>Tabelle 8: Populations-Pharmakokinetische Schätzungen von Etravirin (Kombination aller Dosierungen) bei antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren (PIANO 48-Wochen-Analyse)</b>	
Parameter	N = 101
AUC <sub>12h</sub> (ng•h/ml)	
Geometrisches Mittel ± Standardabweichung	3.729 ± 4.305
Median (Bereich)	4.560 (62 – 28.865)
C <sub>0h</sub> (ng/ml)	

Geometrisches Mittel $\pm$ Standardabweichung	205 $\pm$ 342
Median (Bereich)	287 (2 – 2.276)

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

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

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Geschlecht*

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

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

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

#### *Leberfunktionsstörung*

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

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

Populationspezifische Analysen der Pharmakokinetik in den DUET-1- und DUET-2-Studien zeigten eine reduzierte Clearance von INTELENCE bei HIV-1-infizierten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus-Koinfektion (was möglicherweise zu einer erhöhten Exposition und einer Änderung des Sicherheitsprofils führen könnte). Angesichts der begrenzten Daten, die zu Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder -C-Koinfektion verfügbar sind, ist besondere Vorsicht geboten, wenn INTELENCE bei diesen Patienten angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Schwangerschaft und postpartale Phase*

In Studie TMC114HIV3015 wurde Etravirin 200 mg 2x tägl. in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei 15 Schwangeren während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft sowie in der postpartalen Phase untersucht. Die Exposition gegenüber dem Gesamt-Etravirin war nach der Einnahme von Etravirin 200 mg 2x tägl. als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes im Allgemeinen höher während der Schwangerschaft im Vergleich zur postpartalen Phase

(siehe Tabelle 9). Die Unterschiede waren für die Exposition gegenüber ungebundenem Etravirin weniger stark ausgeprägt.

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

<b>Tabelle 9: Ergebnisse zur Pharmakokinetik des Gesamt-Etravirins nach der Einnahme von Etravirin 200 mg 2x täglich als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft und der postpartalen Phase.</b>			
<b>Pharmakokinetik von Etravirin (Mittelwert <math>\pm</math> SD, Median)</b>	<b>Etravirin 200 mg 2x tägl., postpartale Phase</b>	<b>Etravirin 200 mg 2x tägl., zweites Trimenon</b>	<b>Etravirin 200 mg 2x tägl., drittes Trimenon</b>
N	10	13	10 <sup>a</sup>
$C_{\min}$ , ng/ml	269 $\pm$ 182 284	383 $\pm$ 210 346	349 $\pm$ 103 371
$C_{\max}$ , ng/ml	569 $\pm$ 261 528	774 $\pm$ 300 828	785 $\pm$ 238 694
$AUC_{12h}$ , h*ng/ml	5.004 $\pm$ 2.521 5.246	6.617 $\pm$ 2.766 6.836	6.846 $\pm$ 1.482 6.028

<sup>a</sup> n = 9 für  $AUC_{12h}$

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Etravirin war bei Ratten und männlichen Mäusen nicht kanzerogen. Ein Anstieg der Inzidenzen von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen wurde bei weiblichen Mäusen beobachtet. Die hepatozellulären Befunde bei weiblichen Mäusen werden allgemein als nagerspezifisch erachtet, diese sind assoziiert mit einer Induktion von Leberenzymen und für den Menschen bedingt relevant. Die systemische Etravirin-Exposition (basierend auf der  $AUC$ ) war bei den getesteten Höchstdosen im Vergleich zu jener, die bei der empfohlenen therapeutischen Dosis (200 mg 2x tgl.) bei Menschen beobachtet wurde, das 0,6-fache (Mäuse) und zwischen dem 0,2- und 0,7-fachen (Ratten).

*In-vitro*- und *In-vivo*-Studien mit Etravirin ergaben keinen Hinweis auf ein mutagenes Potential.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hypromellose  
Verkieselte mikrokristalline Cellulose  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Croscarmellose Natrium  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

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

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Jede Schachtel enthält 1 Flasche.

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

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

- die Tablette(n) in 5 ml (1 Teelöffel) Wasser oder in mindestens so viel Flüssigkeit geben, dass das Arzneimittel bedeckt ist;
- gut umrühren, bis das Wasser milchig aussieht;
- falls benötigt, mehr Wasser oder alternativ Orangensaft oder Milch zugeben (die Patienten sollen die Tabletten nicht in Orangensaft oder Milch geben, ohne zuerst Wasser zuzugeben);
- sofort austrinken;
- das Glas mehrere Male mit Wasser, Orangensaft oder Milch ausspülen und jedes Mal die Flüssigkeit ganz austrinken, um sicherzustellen, dass der Patient die vollständige Dosis eingenommen hat.

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

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/468/002

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. August 2008  
Datum der letzten Verlängerung: 28. August 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

INTELENCE 25 mg Tabletten  
Etravirin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 25 mg Etravirin.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

120 Tabletten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/468/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

intenance 25 mg

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

INTELENCE 25 mg Tabletten  
Etravirin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 25 mg Etravirin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

120 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalflasche aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/468/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

UMKARTON

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

INTELENCE 100 mg Tabletten  
Etravirin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 100 mg Etravirin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

120 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/468/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

intelligence 100 mg

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

INTELENCE 100 mg Tabletten  
Etravirin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 100 mg Etravirin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

120 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalflasche aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/468/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

INTELENCE 200 mg Tabletten  
Etravirin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 200 mg Etravirin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/468/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

intenance 200 mg

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

INTELENCE 200 mg Tabletten  
Etravirin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 200 mg Etravirin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalflasche aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/468/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

## **B. PACKUNGBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### INTELENCE 25 mg Tabletten

Etravirin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist INTELENCE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von INTELENCE beachten?
3. Wie ist INTELENCE einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist INTELENCE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist INTELENCE und wofür wird es angewendet?**

INTELENCE enthält den Wirkstoff Etravirin. INTELENCE gehört zu einer Gruppe von Anti-HIV-Arzneimitteln, die als Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) bezeichnet werden.

INTELENCE ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV). Die Wirkung von INTELENCE beruht auf einer Verringerung der Anzahl der HI-Viren in Ihrem Körper. Dies wird Ihr Immunsystem stärken und das Risiko von Erkrankungen, die mit einer HIV-Infektion zusammenhängen, vermindern.

INTELENCE wird in Kombination mit anderen Anti-HIV-Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren und älter, die mit HIV infiziert sind und die bereits zuvor andere Anti-HIV-Arzneimittel erhalten haben, angewendet.

Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche Arzneimittel-Kombination für Sie am besten geeignet ist.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von INTELENCE beachten?**

##### **INTELENCE darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Etravirin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie INTELENCE einnehmen.

INTELENCE ist kein Heilmittel gegen eine HIV-Infektion. Es ist Teil einer Behandlung, die die Anzahl der Viren im Blut verringert. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Bei Personen die INTELENCE einnehmen, können sich weiterhin Infektionen oder andere mit einer HIV-Infektion zusammenhängende Erkrankungen entwickeln. Sie müssen regelmäßigen Kontakt zu Ihrem Arzt halten.

#### Ältere Patienten

INTELENCE wurde nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten angewendet, die 65 Jahre oder älter waren. Besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, ob Sie INTELENCE anwenden können, wenn Sie dieser Altersgruppe angehören.

#### Knochenprobleme

Einige Patienten, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie einnehmen, können die Knochenkrankheit Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) entwickeln. Die Dauer der kombinierten antiretroviralen Therapie, die Einnahme von Kortikosteroiden (bestimmte Hormone), Alkoholkonsum, eine schwere Immunsuppression (Beeinträchtigung der körpereigenen Abwehr), ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen im Verhältnis zu seiner Körpergröße) können einige von vielen Risikofaktoren für die Entstehung dieser Krankheit sein. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteifigkeit, Schmerzen (insbesondere der Hüfte, Knie und Schulter) und Schwierigkeiten bei Bewegungen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendeines dieser Symptome bemerken.

#### Informieren Sie Ihren Arzt über Ihren Zustand

Achten Sie darauf, folgende Punkte zu prüfen und Ihrem Arzt mitzuteilen, ob einer oder mehrere davon auf Sie zutreffen.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sich bei Ihnen ein **Ausschlag** entwickelt. Wenn ein Ausschlag auftritt, passiert dies gewöhnlich kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung mit INTELENCE. Er klingt selbst bei fortgesetzter Einnahme des Arzneimittels oft innerhalb von 1 bis 2 Wochen ab. Gelegentlich können Sie während der Behandlung mit INTELENCE eine Überempfindlichkeitsreaktion (allergische Reaktion einschließlich Ausschlag und Fieber, aber auch Schwellung des Gesichts, der Zunge oder des Halses, Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken) erleben, die möglicherweise lebensbedrohlich sein kann. Wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eine Überempfindlichkeitsreaktion erleben. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Beschwerden zu behandeln sind und ob INTELENCE abgesetzt werden muss. Wenn bei Ihnen die Behandlung wegen einer Überempfindlichkeitsreaktion abgebrochen wurde, dürfen Sie die Therapie mit INTELENCE nicht wieder beginnen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Probleme mit Ihrer Leber** einschließlich Hepatitis B und/oder C haben oder früher hatten. Unter Umständen muss Ihr Arzt erst die Schwere Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er darüber entscheiden kann, ob Sie INTELENCE einnehmen können.
- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche **Symptome einer Infektion** bemerken. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte können kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von früheren Infektionen herrühren. Man nimmt an, dass diese Symptome auf einer verbesserten Immunreaktion des Körpers beruhen, die ihn in die Lage versetzt, Infektionen zu bekämpfen, die ohne offensichtliche Symptome schon vorher bestanden haben.
- Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

#### **Kinder und Jugendliche**

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder unter 6 Jahren oder mit weniger als 16 kg Körpergewicht, da der mögliche Nutzen und die Risiken noch nicht untersucht wurden.

### **Einnahme von INTELENCE zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Zwischen INTELENCE und anderen Arzneimitteln können Wechselwirkungen auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

In den meisten Fällen kann INTELENCE mit Anti-HIV-Arzneimitteln, die zu anderen Wirkstoffklassen gehören, angewendet werden. Einige Kombinationen werden jedoch nicht empfohlen. In anderen Fällen kann eine verstärkte Überwachung und/oder eine Veränderung der Dosis des Arzneimittels erforderlich sein. Informieren Sie deshalb immer Ihren Arzt darüber, welche anderen Anti-HIV-Arzneimittel Sie einnehmen. Des Weiteren ist es wichtig, dass Sie die Packungsbeilagen sorgfältig lesen, die mit diesen Arzneimitteln zur Verfügung gestellt werden. Befolgen Sie sorgfältig die Anweisungen Ihres Arztes, welche Arzneimittel miteinander kombiniert werden können.

### **Es wird nicht empfohlen, INTELENCE mit einem der folgenden Arzneimittel zu kombinieren:**

- Tipranavir/Ritonavir (Arzneimittel gegen HIV)
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin (Arzneimittel zur Vermeidung von Krampfanfällen)
- Rifampicin, weil es nicht zusammen mit geboosterten Protease-Inhibitoren angewendet werden darf und Rifapentin (Arzneimittel zur Behandlung einiger Infektionen, wie z. B. Tuberkulose)
- Produkte, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten (ein pflanzliches Mittel, das bei Depressionen angewendet wird).

Wenn Sie irgendeines dieser Arzneimittel einnehmen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

**Die Wirkungen von INTELENCE oder anderen Arzneimitteln könnten beeinflusst werden,** wenn Sie INTELENCE zusammen mit irgendeinem der folgenden Arzneimittel einnehmen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:

- Amiodaron, Bepridil, Digoxin, Disopyramid, Flecainid, Lidocain, Mexiletin, Propafenon und Chinidin (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen, z. B. Herzrhythmusstörungen)
- Warfarin (ein Arzneimittel zur Herabsetzung der Blutgerinnung). Ihr Arzt muss Ihr Blut dann untersuchen.
- Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Clarithromycin, Rifabutin (Antibiotika)
- Artemether/Lumefantrin (Arzneimittel zur Behandlung der Malaria)
- Diazepam (Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen und/oder Angstzuständen)
- Dexamethason (ein Kortikosteroid, das bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie Entzündungen und allergischen Reaktionen angewendet wird)
- Boceprevir (ein Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis-C-Virus-Infektion)
- Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Rosuvastatin, Simvastatin (Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels)
- Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus (Immunsuppressiva)
- Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil (Arzneimittel zur Behandlung von Erektionsstörungen und/oder Bluthochdruck [pulmonale arterielle Hypertonie])
- Clopidogrel (Arzneimittel zur Vermeidung von Blutgerinnseln).

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie schwanger sind. Schwangere sollen INTELENCE nicht einnehmen, es sei denn, der Arzt hat es ausdrücklich angeordnet.

HIV-infizierte Mütter dürfen nicht stillen, weil die Möglichkeit besteht, das Kind mit HIV zu infizieren.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen, wenn Sie nach der Einnahme Ihrer Arzneimittel schläfrig sind oder Sie sich benommen fühlen.

### **INTELENCE enthält Lactose**

INTELENCE Tabletten enthalten Lactose. Bitte nehmen Sie INTELENCE daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern (Lactose) leiden.

### **3. Wie ist INTELENCE einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Anwendung bei Erwachsenen**

Die empfohlene Dosis von INTELENCE beträgt zwei Tabletten zweimal am Tag. Nehmen Sie morgens zwei 100 mg INTELENCE Tabletten nach dem Essen ein. Nehmen Sie abends zwei 100 mg INTELENCE Tabletten nach dem Essen ein.

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und älter und mindestens 16 kg Körpergewicht**

Der Arzt wird die richtige Dosis auf Grundlage des Körpergewichts des Kindes berechnen. Der Arzt wird Sie genau darüber informieren, wie viel INTELENCE das Kind einnehmen soll.

Beenden Sie die Anwendung von INTELENCE nicht, ohne vorher mit dem Arzt des Kindes zu sprechen.

Die anderen HIV-Arzneimittel, die zusammen mit INTELENCE eingenommen werden müssen, sollte das Kind wie vom Arzt verordnet einnehmen.

#### **Hinweise über die Einnahme von INTELENCE für alle Patienten**

Es ist wichtig, dass Sie INTELENCE nach dem Essen einnehmen. Wenn Sie INTELENCE auf leeren Magen einnehmen, wird nur die Hälfte der INTELENCE-Menge vom Körper aufgenommen. Folgen Sie dem Rat Ihres Arztes in Bezug auf die Art des Essens mit dem Sie INTELENCE einnehmen sollten.

Schlucken Sie die INTELENCE Tablette(n) im Ganzen mit einem Glas Wasser. Kauen Sie die Tablette(n) nicht. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

- Falls Sie die INTELENCE Tablette(n) nicht im Ganzen schlucken können, können Sie Folgendes tun:
  - Geben Sie die Tablette(n) in 5 ml (1 Teelöffel) Wasser oder in mindestens so viel Flüssigkeit, dass das Arzneimittel bedeckt ist,
  - rühren Sie gut um, bis das Wasser milchig aussieht,
  - falls nötig, geben Sie mehr Wasser oder alternativ Orangensaft oder Milch zu (geben Sie die Tabletten nicht in Orangensaft oder Milch, ohne zuerst Wasser zuzugeben),
  - trinken Sie sofort aus,
  - spülen Sie das Glas einige Male mit Wasser, Orangensaft oder Milch und trinken Sie jedes Mal die Flüssigkeit ganz aus, um sicherzustellen, dass Sie die vollständige Dosis eingenommen haben.
- Verwenden Sie keine warmen (> 40°C) oder kohlenensäurehaltigen Getränke zur Einnahme der INTELENCE Tablette(n).

#### **Öffnen des kindergesicherten Verschlusses**



Die Plastikflasche ist mit einem kindergesicherten Verschluss versehen, der wie folgt zu öffnen ist:

- Drücken Sie den Plastik-Schraubverschluss nach unten und drehen Sie ihn dabei gegen den Uhrzeigersinn.
- Nehmen Sie den geöffneten Schraubverschluss ab.

**Wenn Sie eine größere Menge von INTELENCE eingenommen haben, als Sie sollten**  
Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker. Die häufigsten Nebenwirkungen von INTELENCE sind Hautausschlag, Durchfall, Übelkeit und Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

**Wenn Sie die Einnahme von INTELENCE vergessen haben**

Wenn Sie dies **innerhalb von 6 Stunden Ihrer gewöhnlichen Einnahmezeit von INTELENCE** bemerken, müssen Sie die Tabletten sobald als möglich einnehmen. Nehmen Sie die Tabletten immer nach einer Mahlzeit ein. Nehmen Sie die nächste Dosis dann wie gewohnt ein. Wenn Sie die Einnahme **länger als 6 Stunden** vergessen haben, lassen Sie sie aus, und nehmen Sie die nächste Dosis wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

**Beenden Sie die Einnahme von INTELENCE nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen**

Durch die HIV-Therapie kann sich Ihr allgemeines Befinden verbessern. Brechen Sie die Behandlung mit INTELENCE oder Ihren übrigen Anti-HIV-Medikamenten nicht ab, auch wenn Sie sich besser fühlen. Sonst kann sich das Risiko einer Resistenzentwicklung des Virus erhöhen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit INTELENCE wird im Folgenden angegeben.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hautausschlag. Der Ausschlag ist gewöhnlich leicht bis mäßig. In seltenen Fällen kann ein Ausschlag möglicherweise lebensbedrohlich sein. Es ist daher wichtig, dass Sie Ihren Arzt aufsuchen, wenn sich ein Ausschlag entwickelt. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Beschwerden zu behandeln sind und ob INTELENCE abgesetzt werden muss.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen, Kribbeln oder Schmerzen in Händen oder Füßen, Taubheit, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Angstzustände;
- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Bauchschmerzen, Entzündung des Magens, Blähungen;
- Nierenversagen, Bluthochdruck, Herzinfarkt, Diabetes;
- Nachtschweiß.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Brustschmerzen (Angina), unregelmäßiger Herzrhythmus;
- Verlust der Hautempfindlichkeit, Benommenheit, Zittern, Ohnmacht, Schläfrigkeit, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle, Schlaganfall, Störung der Aufmerksamkeit;
- Verschwommenes Sehen, Schwindel, Trägheit;

- Schwierigkeiten zu atmen;
- Trockener Mund, Entzündung im Mund, Würgereiz, Verstopfung, Blähbauch, Entzündung der Bauchspeicheldrüse, Erbrechen von Blut, verminderter Appetit;
- Starkes Schwitzen, Juckreiz, trockene Haut, Schwellung des Gesichts und/oder des Halses;
- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit), Anzeichen einer Infektion (z. B. vergrößerte Lymphknoten und Fieber);
- Leberprobleme, wie z. B. Hepatitis;
- Anschwellen der Brüste bei Männern;
- Schlafstörungen, abnormale Träume, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Nervosität;

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, charakterisiert durch Ausschlag begleitet von Fieber und Organentzündung, wie z. B. Hepatitis.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist INTELENCE aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

INTELENCE Tabletten sollen in der Originalflasche aufbewahrt werden. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche enthält 2 kleine Beutel (Trockenmittel), um die Tabletten trocken zu halten. Diese Beutel sollen immer in der Flasche bleiben und dürfen nicht eingenommen werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was INTELENCE enthält**

- Der Wirkstoff ist Etravirin. Jede Tablette INTELENCE enthält 25 mg Etravirin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat und Lactose (als Monohydrat).

### **Wie INTELENCE aussieht und Inhalt der Packung**

Bei diesem Arzneimittel handelt es sich um weiße bis gebrochen weiße, ovale Tabletten mit Bruchkerbe mit der Prägung „TMC“ auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Eine Plastikflasche enthält 120 Tabletten und 2 Beutel, um die Tabletten trocken zu halten.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

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

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### INTELENCE 100 mg Tabletten

Etravirin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist INTELENCE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von INTELENCE beachten?
3. Wie ist INTELENCE einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist INTELENCE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist INTELENCE und wofür wird es angewendet?

INTELENCE enthält den Wirkstoff Etravirin. INTELENCE gehört zu einer Gruppe von Anti-HIV-Arzneimitteln, die als Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) bezeichnet werden.

INTELENCE ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV). Die Wirkung von INTELENCE beruht auf einer Verringerung der Anzahl der HI-Viren in Ihrem Körper. Dies wird Ihr Immunsystem stärken und das Risiko von Erkrankungen, die mit einer HIV-Infektion zusammenhängen, vermindern.

INTELENCE wird in Kombination mit anderen Anti-HIV-Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren und älter, die mit HIV infiziert sind und die bereits zuvor andere Anti-HIV-Arzneimittel erhalten haben, angewendet.

Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche Arzneimittel-Kombination für Sie am besten geeignet ist.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von INTELENCE beachten?

**INTELENCE darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Etravirin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie INTELENCE einnehmen.

INTELENCE ist kein Heilmittel gegen eine HIV-Infektion. Es ist Teil einer Behandlung, die die Anzahl der Viren im Blut verringert. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Bei Personen die INTELENCE einnehmen, können sich weiterhin Infektionen oder andere mit einer HIV-Infektion zusammenhängende Erkrankungen entwickeln. Sie müssen regelmäßigen Kontakt zu Ihrem Arzt halten.

#### Ältere Patienten

INTELENCE wurde nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten angewendet, die 65 Jahre oder älter waren. Besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, ob Sie INTELENCE anwenden können, wenn Sie dieser Altersgruppe angehören.

#### Knochenprobleme

Einige Patienten, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie einnehmen, können die Knochenkrankheit Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) entwickeln. Die Dauer der kombinierten antiretroviralen Therapie, die Einnahme von Kortikosteroiden (bestimmte Hormone), Alkoholkonsum, eine schwere Immunsuppression (Beeinträchtigung der körpereigenen Abwehr), ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen im Verhältnis zu seiner Körpergröße) können einige von vielen Risikofaktoren für die Entstehung dieser Krankheit sein. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteifigkeit, Schmerzen (insbesondere der Hüfte, Knie und Schulter) und Schwierigkeiten bei Bewegungen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendeines dieser Symptome bemerken.

#### Informieren Sie Ihren Arzt über Ihren Zustand

Achten Sie darauf, folgende Punkte zu prüfen und Ihrem Arzt mitzuteilen, ob einer oder mehrere davon auf Sie zutreffen.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sich bei Ihnen ein **Ausschlag** entwickelt. Wenn ein Ausschlag auftritt, passiert dies gewöhnlich kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung mit INTELENCE. Er klingt selbst bei fortgesetzter Einnahme des Arzneimittels oft innerhalb von 1 bis 2 Wochen ab. Gelegentlich können Sie während der Behandlung mit INTELENCE eine Überempfindlichkeitsreaktion (allergische Reaktion einschließlich Ausschlag und Fieber, aber auch Schwellung des Gesichts, der Zunge oder des Halses, Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken) erleben, die möglicherweise lebensbedrohlich sein kann. Wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eine Überempfindlichkeitsreaktion erleben. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Beschwerden zu behandeln sind und ob INTELENCE abgesetzt werden muss. Wenn bei Ihnen die Behandlung wegen einer Überempfindlichkeitsreaktion abgebrochen wurde, dürfen Sie die Therapie mit INTELENCE nicht wieder beginnen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Probleme mit Ihrer Leber** einschließlich Hepatitis B und/oder C haben oder früher hatten. Unter Umständen muss Ihr Arzt erst die Schwere Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er darüber entscheiden kann, ob Sie INTELENCE einnehmen können.
- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche **Symptome einer Infektion** bemerken. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte können kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von früheren Infektionen herrühren. Man nimmt an, dass diese Symptome auf einer verbesserten Immunreaktion des Körpers beruhen, die ihn in die Lage versetzt, Infektionen zu bekämpfen, die ohne offensichtliche Symptome schon vorher bestanden haben.
- Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

#### **Kinder und Jugendliche**

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder unter 6 Jahren oder mit weniger als 16 kg Körpergewicht, da der mögliche Nutzen und die Risiken noch nicht untersucht wurden.

### **Einnahme von INTELENCE zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Zwischen INTELENCE und anderen Arzneimitteln können Wechselwirkungen auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

In den meisten Fällen kann INTELENCE mit Anti-HIV-Arzneimitteln, die zu anderen Wirkstoffklassen gehören, angewendet werden. Einige Kombinationen werden jedoch nicht empfohlen. In anderen Fällen kann eine verstärkte Überwachung und/oder eine Veränderung der Dosis des Arzneimittels erforderlich sein. Informieren Sie deshalb immer Ihren Arzt darüber, welche anderen Anti-HIV-Arzneimittel Sie einnehmen. Des Weiteren ist es wichtig, dass Sie die Packungsbeilagen sorgfältig lesen, die mit diesen Arzneimitteln zur Verfügung gestellt werden. Befolgen Sie sorgfältig die Anweisungen Ihres Arztes, welche Arzneimittel miteinander kombiniert werden können.

### **Es wird nicht empfohlen, INTELENCE mit einem der folgenden Arzneimittel zu kombinieren:**

- Tipranavir/Ritonavir (Arzneimittel gegen HIV)
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin (Arzneimittel zur Vermeidung von Krampfanfällen)
- Rifampicin, weil es nicht zusammen mit geboosterten Protease-Inhibitoren angewendet werden darf und Rifapentin (Arzneimittel zur Behandlung einiger Infektionen, wie z. B. Tuberkulose)
- Produkte, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten (ein pflanzliches Mittel, das bei Depressionen angewendet wird).

Wenn Sie irgendeines dieser Arzneimittel einnehmen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

**Die Wirkungen von INTELENCE oder anderen Arzneimitteln könnten beeinflusst werden,** wenn Sie INTELENCE zusammen mit irgendeinem der folgenden Arzneimittel einnehmen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:

- Amiodaron, Bepridil, Digoxin, Disopyramid, Flecainid, Lidocain, Mexiletin, Propafenon und Chinidin (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen, z. B. Herzrhythmusstörungen)
- Warfarin (ein Arzneimittel zur Herabsetzung der Blutgerinnung). Ihr Arzt muss Ihr Blut dann untersuchen.
- Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Clarithromycin, Rifabutin (Antibiotika)
- Artemether/Lumefantrin (Arzneimittel zur Behandlung der Malaria)
- Diazepam (Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen und/oder Angstzuständen)
- Dexamethason (ein Kortikosteroid, das bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie Entzündungen und allergischen Reaktionen angewendet wird)
- Boceprevir (ein Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis-C-Virus-Infektion)
- Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Rosuvastatin, Simvastatin (Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels)
- Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus (Immunsuppressiva)
- Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil (Arzneimittel zur Behandlung von Erektionsstörungen und/oder Bluthochdruck [pulmonale arterielle Hypertonie])
- Clopidogrel (Arzneimittel zur Vermeidung von Blutgerinnseln).

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie schwanger sind. Schwangere sollen INTELENCE nicht einnehmen, es sei denn, der Arzt hat es ausdrücklich angeordnet.

HIV-infizierte Mütter dürfen nicht stillen, weil die Möglichkeit besteht, das Kind mit HIV zu infizieren.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen, wenn Sie nach der Einnahme Ihrer Arzneimittel schläfrig sind oder Sie sich benommen fühlen.

### **INTELENCE enthält Lactose**

INTELENCE Tabletten enthalten Lactose. Bitte nehmen Sie INTELENCE daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern (Lactose) leiden.

### **3. Wie ist INTELENCE einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Anwendung bei Erwachsenen**

Die empfohlene Dosis von INTELENCE beträgt zwei Tabletten zweimal am Tag. Nehmen Sie morgens zwei 100 mg INTELENCE Tabletten nach dem Essen ein. Nehmen Sie abends zwei 100 mg INTELENCE Tabletten nach dem Essen ein.

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und älter und mindestens 16 kg Körpergewicht**

Der Arzt wird die richtige Dosis auf Grundlage des Körpergewichts des Kindes berechnen. Der Arzt wird Sie genau darüber informieren, wie viel INTELENCE das Kind einnehmen soll.

Beenden Sie die Anwendung von INTELENCE nicht, ohne vorher mit dem Arzt des Kindes zu sprechen.

Die anderen HIV-Arzneimittel, die zusammen mit INTELENCE eingenommen werden müssen, sollte das Kind wie vom Arzt verordnet einnehmen.

#### **Hinweise über die Einnahme von INTELENCE für alle Patienten**

Es ist wichtig, dass Sie INTELENCE nach dem Essen einnehmen. Wenn Sie INTELENCE auf leeren Magen einnehmen, wird nur die Hälfte der INTELENCE-Menge vom Körper aufgenommen. Folgen Sie dem Rat Ihres Arztes in Bezug auf die Art des Essens mit dem Sie INTELENCE einnehmen sollten.

Schlucken Sie die INTELENCE Tablette(n) im Ganzen mit einem Glas Wasser. Kauen Sie die Tablette(n) nicht.

- Falls Sie die INTELENCE Tablette(n) nicht im Ganzen schlucken können, können Sie Folgendes tun:
  - Geben Sie die Tablette(n) in 5 ml (1 Teelöffel) Wasser oder in mindestens so viel Flüssigkeit, dass das Arzneimittel bedeckt ist,
  - rühren Sie gut um, bis das Wasser milchig aussieht,
  - falls nötig, geben Sie mehr Wasser oder alternativ Orangensaft oder Milch zu (geben Sie die Tabletten nicht in Orangensaft oder Milch, ohne zuerst Wasser zuzugeben),
  - trinken Sie sofort aus,
  - spülen Sie das Glas einige Male mit Wasser, Orangensaft oder Milch und trinken Sie jedes Mal die Flüssigkeit ganz aus, um sicherzustellen, dass Sie die vollständige Dosis eingenommen haben.
- Verwenden Sie keine warmen (> 40°C) oder kohlenensäurehaltigen Getränke zur Einnahme der INTELENCE Tablette(n).

#### **Öffnen des kindergesicherten Verschlusses**



Die Plastikflasche ist mit einem kindergesicherten Verschluss versehen, der wie folgt zu öffnen ist:

- Drücken Sie den Plastik-Schraubverschluss nach unten und drehen Sie ihn dabei gegen den Uhrzeigersinn.
- Nehmen Sie den geöffneten Schraubverschluss ab.

**Wenn Sie eine größere Menge von INTELENCE eingenommen haben, als Sie sollten**

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker. Die häufigsten Nebenwirkungen von INTELENCE sind Hautausschlag, Durchfall, Übelkeit und Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

**Wenn Sie die Einnahme von INTELENCE vergessen haben**

Wenn Sie dies **innerhalb von 6 Stunden Ihrer gewöhnlichen Einnahmezeit von INTELENCE** bemerken, müssen Sie die Tabletten sobald als möglich einnehmen. Nehmen Sie die Tabletten immer nach einer Mahlzeit ein. Nehmen Sie die nächste Dosis dann wie gewohnt ein. Wenn Sie die Einnahme **länger als 6 Stunden** vergessen haben, lassen Sie sie aus, und nehmen Sie die nächste Dosis wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

**Beenden Sie die Einnahme von INTELENCE nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen**

Durch die HIV-Therapie kann sich Ihr allgemeines Befinden verbessern. Brechen Sie die Behandlung mit INTELENCE oder Ihren übrigen Anti-HIV-Medikamenten nicht ab, auch wenn Sie sich besser fühlen. Sonst kann sich das Risiko einer Resistenzentwicklung des Virus erhöhen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit INTELENCE wird im Folgenden angegeben.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hautausschlag. Der Ausschlag ist gewöhnlich leicht bis mäßig. In seltenen Fällen kann ein Ausschlag möglicherweise lebensbedrohlich sein. Es ist daher wichtig, dass Sie Ihren Arzt aufsuchen, wenn sich ein Ausschlag entwickelt. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Beschwerden zu behandeln sind und ob INTELENCE abgesetzt werden muss.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen, Kribbeln oder Schmerzen in Händen oder Füßen, Taubheit, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Angstzustände;
- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Bauchschmerzen, Entzündung des Magens, Blähungen;
- Nierenversagen, Bluthochdruck, Herzinfarkt, Diabetes;
- Nachtschweiß.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Brustschmerzen (Angina), unregelmäßiger Herzrhythmus;
- Verlust der Hautempfindlichkeit, Benommenheit, Zittern, Ohnmacht, Schläfrigkeit, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle, Schlaganfall, Störung der Aufmerksamkeit;
- Verschwommenes Sehen, Schwindel, Trägheit;

- Schwierigkeiten zu atmen;
- Trockener Mund, Entzündung im Mund, Würgereiz, Verstopfung, Blähbauch, Entzündung der Bauchspeicheldrüse, Erbrechen von Blut, verminderter Appetit;
- Starkes Schwitzen, Juckreiz, trockene Haut, Schwellung des Gesichts und/oder des Halses;
- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit), Anzeichen einer Infektion (z. B. vergrößerte Lymphknoten und Fieber);
- Leberprobleme, wie z. B. Hepatitis;
- Anschwellen der Brüste bei Männern;
- Schlafstörungen, abnormale Träume, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Nervosität;

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, charakterisiert durch Ausschlag begleitet von Fieber und Organentzündung, wie z. B. Hepatitis.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist INTELENCE aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

INTELENCE Tabletten sollen in der Originalflasche aufbewahrt werden. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche enthält 3 kleine Beutel (Trockenmittel), um die Tabletten trocken zu halten. Diese Beutel sollen immer in der Flasche bleiben und dürfen nicht eingenommen werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was INTELENCE enthält**

- Der Wirkstoff ist Etravirin. Jede Tablette INTELENCE enthält 100 mg Etravirin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat und Lactose (als Monohydrat).

### **Wie INTELENCE aussieht und Inhalt der Packung**

Bei diesem Arzneimittel handelt es sich um weiße bis gebrochen weiße, ovale Tabletten mit der Prägung „T125“ auf der einen Seite und „100“ auf der anderen Seite.

Eine Plastikflasche enthält 120 Tabletten und 3 Beutel, um die Tabletten trocken zu halten.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

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

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### INTELENCE 200 mg Tabletten

Etravirin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist INTELENCE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von INTELENCE beachten?
3. Wie ist INTELENCE einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist INTELENCE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist INTELENCE und wofür wird es angewendet?

INTELENCE enthält den Wirkstoff Etravirin. INTELENCE gehört zu einer Gruppe von Anti-HIV-Arzneimitteln, die als Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) bezeichnet werden.

INTELENCE ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV). Die Wirkung von INTELENCE beruht auf einer Verringerung der Anzahl der HI-Viren in Ihrem Körper. Dies wird Ihr Immunsystem stärken und das Risiko von Erkrankungen, die mit einer HIV-Infektion zusammenhängen, vermindern.

INTELENCE wird in Kombination mit anderen Anti-HIV-Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren und älter, die mit HIV infiziert sind und die bereits zuvor andere Anti-HIV-Arzneimittel erhalten haben, angewendet.

Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche Arzneimittel-Kombination für Sie am besten geeignet ist.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von INTELENCE beachten?

**INTELENCE darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Etravirin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie INTELENCE einnehmen.

INTELENCE ist kein Heilmittel gegen eine HIV-Infektion. Es ist Teil einer Behandlung, die die Anzahl der Viren im Blut verringert. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Bei Personen die INTELENCE einnehmen, können sich weiterhin Infektionen oder andere mit einer HIV-Infektion zusammenhängende Erkrankungen entwickeln. Sie müssen regelmäßigen Kontakt zu Ihrem Arzt halten.

#### Ältere Patienten

INTELENCE wurde nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten angewendet, die 65 Jahre oder älter waren. Besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, ob Sie INTELENCE anwenden können, wenn Sie dieser Altersgruppe angehören.

#### Knochenprobleme

Einige Patienten, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie einnehmen, können die Knochenkrankheit Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) entwickeln. Die Dauer der kombinierten antiretroviralen Therapie, die Einnahme von Kortikosteroiden (bestimmte Hormone), Alkoholkonsum, eine schwere Immunsuppression (Beeinträchtigung der körpereigenen Abwehr), ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen im Verhältnis zu seiner Körpergröße) können einige von vielen Risikofaktoren für die Entstehung dieser Krankheit sein. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteifigkeit, Schmerzen (insbesondere der Hüfte, Knie und Schulter) und Schwierigkeiten bei Bewegungen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendeines dieser Symptome bemerken.

#### Informieren Sie Ihren Arzt über Ihren Zustand

Achten Sie darauf, folgende Punkte zu prüfen und Ihrem Arzt mitzuteilen, ob einer oder mehrere davon auf Sie zutreffen.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sich bei Ihnen ein **Ausschlag** entwickelt. Wenn ein Ausschlag auftritt, passiert dies gewöhnlich kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung mit INTELENCE. Er klingt selbst bei fortgesetzter Einnahme des Arzneimittels oft innerhalb von 1 bis 2 Wochen ab. Gelegentlich können Sie während der Behandlung mit INTELENCE eine Überempfindlichkeitsreaktion (allergische Reaktion einschließlich Ausschlag und Fieber, aber auch Schwellung des Gesichts, der Zunge oder des Halses, Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken) erleben, die möglicherweise lebensbedrohlich sein kann. Wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eine Überempfindlichkeitsreaktion erleben. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Beschwerden zu behandeln sind und ob INTELENCE abgesetzt werden muss. Wenn bei Ihnen die Behandlung wegen einer Überempfindlichkeitsreaktion abgebrochen wurde, dürfen Sie die Therapie mit INTELENCE nicht wieder beginnen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Probleme mit Ihrer Leber** einschließlich Hepatitis B und/oder C haben oder früher hatten. Unter Umständen muss Ihr Arzt erst die Schwere Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er darüber entscheiden kann, ob Sie INTELENCE einnehmen können.
- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche **Symptome einer Infektion** bemerken. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte können kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von früheren Infektionen herrühren. Man nimmt an, dass diese Symptome auf einer verbesserten Immunreaktion des Körpers beruhen, die ihn in die Lage versetzt, Infektionen zu bekämpfen, die ohne offensichtliche Symptome schon vorher bestanden haben.
- Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

#### **Kinder und Jugendliche**

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder unter 6 Jahren oder mit weniger als 16 kg Körpergewicht, da der mögliche Nutzen und die Risiken noch nicht untersucht wurden.

### **Einnahme von INTELENCE zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Zwischen INTELENCE und anderen Arzneimitteln können Wechselwirkungen auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

In den meisten Fällen kann INTELENCE mit Anti-HIV-Arzneimitteln, die zu anderen Wirkstoffklassen gehören, angewendet werden. Einige Kombinationen werden jedoch nicht empfohlen. In anderen Fällen kann eine verstärkte Überwachung und/oder eine Veränderung der Dosis des Arzneimittels erforderlich sein. Informieren Sie deshalb immer Ihren Arzt darüber, welche anderen Anti-HIV-Arzneimittel Sie einnehmen. Des Weiteren ist es wichtig, dass Sie die Packungsbeilagen sorgfältig lesen, die mit diesen Arzneimitteln zur Verfügung gestellt werden. Befolgen Sie sorgfältig die Anweisungen Ihres Arztes, welche Arzneimittel miteinander kombiniert werden können.

### **Es wird nicht empfohlen, INTELENCE mit einem der folgenden Arzneimittel zu kombinieren:**

- Tipranavir/Ritonavir (Arzneimittel gegen HIV)
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin (Arzneimittel zur Vermeidung von Krampfanfällen)
- Rifampicin, weil es nicht zusammen mit geboosterten Protease-Inhibitoren angewendet werden darf und Rifapentin (Arzneimittel zur Behandlung einiger Infektionen, wie z. B. Tuberkulose)
- Produkte, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten (ein pflanzliches Mittel, das bei Depressionen angewendet wird).

Wenn Sie irgendeines dieser Arzneimittel einnehmen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

**Die Wirkungen von INTELENCE oder anderen Arzneimitteln könnten beeinflusst werden,** wenn Sie INTELENCE zusammen mit irgendeinem der folgenden Arzneimittel einnehmen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:

- Amiodaron, Bepridil, Digoxin, Disopyramid, Flecainid, Lidocain, Mexiletin, Propafenon und Chinidin (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen, z. B. Herzrhythmusstörungen)
- Warfarin (ein Arzneimittel zur Herabsetzung der Blutgerinnung). Ihr Arzt muss Ihr Blut dann untersuchen.
- Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Clarithromycin, Rifabutin (Antibiotika)
- Artemether/Lumefantrin (Arzneimittel zur Behandlung der Malaria)
- Diazepam (Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen und/oder Angstzuständen)
- Dexamethason (ein Kortikosteroid, das bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie Entzündungen und allergischen Reaktionen angewendet wird)
- Boceprevir (ein Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis-C-Virus-Infektion)
- Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Rosuvastatin, Simvastatin (Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels)
- Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus (Immunsuppressiva)
- Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil (Arzneimittel zur Behandlung von Erektionsstörungen und/oder Bluthochdruck [pulmonale arterielle Hypertonie])
- Clopidogrel (Arzneimittel zur Vermeidung von Blutgerinnseln).

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie schwanger sind. Schwangere sollen INTELENCE nicht einnehmen, es sei denn, der Arzt hat es ausdrücklich angeordnet.

HIV-infizierte Mütter dürfen nicht stillen, weil die Möglichkeit besteht, das Kind mit HIV zu infizieren.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen, wenn Sie nach der Einnahme Ihrer Arzneimittel schläfrig sind oder Sie sich benommen fühlen.

### 3. Wie ist INTELENCE einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Anwendung bei Erwachsenen**

Die empfohlene Dosis von INTELENCE beträgt eine Tablette zweimal am Tag.

Nehmen Sie morgens eine 200 mg INTELENCE Tablette nach dem Essen ein.

Nehmen Sie abends eine 200 mg INTELENCE Tablette nach dem Essen ein.

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und älter und mindestens 16 kg Körpergewicht**

Der Arzt wird die richtige Dosis auf Grundlage des Körpergewichts des Kindes berechnen.

Der Arzt wird Sie genau darüber informieren, wie viel INTELENCE das Kind einnehmen soll.

Beenden Sie die Anwendung von INTELENCE nicht, ohne vorher mit dem Arzt des Kindes zu sprechen.

Die anderen HIV-Arzneimittel, die zusammen mit INTELENCE eingenommen werden müssen, sollte das Kind wie vom Arzt verordnet einnehmen.

#### **Hinweise über die Einnahme von INTELENCE für alle Patienten**

Es ist wichtig, dass Sie INTELENCE nach dem Essen einnehmen. Wenn Sie INTELENCE auf leeren Magen einnehmen, wird nur die Hälfte der INTELENCE-Menge vom Körper aufgenommen. Folgen Sie dem Rat Ihres Arztes in Bezug auf die Art des Essens mit dem Sie INTELENCE einnehmen sollten.

Schlucken Sie die INTELENCE Tablette(n) im Ganzen mit einem Glas Wasser. Kauen Sie die Tablette(n) nicht.

- Falls Sie die INTELENCE Tablette(n) nicht im Ganzen schlucken können, können Sie Folgendes tun:
  - Geben Sie die Tablette(n) in 5 ml (1 Teelöffel) Wasser oder in mindestens so viel Flüssigkeit, dass das Arzneimittel bedeckt ist,
  - rühren Sie gut um, bis das Wasser milchig aussieht,
  - falls nötig, geben Sie mehr Wasser oder alternativ Orangensaft oder Milch zu (geben Sie die Tabletten nicht in Orangensaft oder Milch, ohne zuerst Wasser zuzugeben),
  - trinken Sie sofort aus,
  - spülen Sie das Glas einige Male mit Wasser, Orangensaft oder Milch und trinken Sie jedes Mal die Flüssigkeit ganz aus, um sicherzustellen, dass Sie die vollständige Dosis eingenommen haben.
- Verwenden Sie keine warmen (> 40°C) oder kohlenensäurehaltigen Getränke zur Einnahme der INTELENCE Tablette(n).

#### **Öffnen des kindergesicherten Verschlusses**



Die Plastikflasche ist mit einem kindergesicherten Verschluss versehen, der wie folgt zu öffnen ist:

- Drücken Sie den Plastik-Schraubverschluss nach unten und drehen Sie ihn dabei gegen den Uhrzeigersinn.
- Nehmen Sie den geöffneten Schraubverschluss ab.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von INTELENCE eingenommen haben, als Sie sollten**

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker. Die häufigsten Nebenwirkungen von INTELENCE sind Hautausschlag, Durchfall, Übelkeit und Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

### **Wenn Sie die Einnahme von INTELENCE vergessen haben**

Wenn Sie dies **innerhalb von 6 Stunden Ihrer gewöhnlichen Einnahmezeit von INTELENCE** bemerken, müssen Sie die Tablette sobald als möglich einnehmen. Nehmen Sie die Tablette immer nach einer Mahlzeit ein. Nehmen Sie die nächste Dosis dann wie gewohnt ein. Wenn Sie die Einnahme **länger als 6 Stunden** vergessen haben, lassen Sie sie aus, und nehmen Sie die nächste Dosis wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Beenden Sie die Einnahme von INTELENCE nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen**

Durch die HIV-Therapie kann sich Ihr allgemeines Befinden verbessern. Brechen Sie die Behandlung mit INTELENCE oder Ihren übrigen Anti-HIV-Medikamenten nicht ab, auch wenn Sie sich besser fühlen. Sonst kann sich das Risiko einer Resistenzentwicklung des Virus erhöhen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit INTELENCE wird im Folgenden angegeben.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hautausschlag. Der Ausschlag ist gewöhnlich leicht bis mäßig. In seltenen Fällen kann ein Ausschlag möglicherweise lebensbedrohlich sein. Es ist daher wichtig, dass Sie Ihren Arzt aufsuchen, wenn sich ein Ausschlag entwickelt. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Beschwerden zu behandeln sind und ob INTELENCE abgesetzt werden muss.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen, Kribbeln oder Schmerzen in Händen oder Füßen, Taubheit, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Angstzustände;
- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Bauchschmerzen, Entzündung des Magens, Blähungen;
- Nierenversagen, Bluthochdruck, Herzinfarkt, Diabetes;
- Nachtschweiß.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Brustschmerzen (Angina), unregelmäßiger Herzrhythmus;
- Verlust der Hautempfindlichkeit, Benommenheit, Zittern, Ohnmacht, Schläfrigkeit, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle, Schlaganfall, Störung der Aufmerksamkeit;
- Verschwommenes Sehen, Schwindel, Trägheit;
- Schwierigkeiten zu atmen;
- Trockener Mund, Entzündung im Mund, Würgereiz, Verstopfung, Blähbauch, Entzündung der Bauchspeicheldrüse, Erbrechen von Blut, verminderter Appetit;
- Starkes Schwitzen, Juckreiz, trockene Haut, Schwellung des Gesichts und/oder des Halses;

- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit), Anzeichen einer Infektion (z. B. vergrößerte Lymphknoten und Fieber);
- Leberprobleme, wie z. B. Hepatitis;
- Anschwellen der Brüste bei Männern;
- Schlafstörungen, abnormale Träume, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Nervosität;

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, charakterisiert durch Ausschlag begleitet von Fieber und Organentzündung, wie z. B. Hepatitis.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist INTELENCE aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

INTELENCE Tabletten sollen in der Originalflasche aufbewahrt werden. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche enthält 3 kleine Beutel (Trockenmittel), um die Tabletten trocken zu halten. Diese Beutel sollen immer in der Flasche bleiben und dürfen nicht eingenommen werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was INTELENCE enthält**

- Der Wirkstoff ist Etravirin. Jede Tablette INTELENCE enthält 200 mg Etravirin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose, verkieselte mikrokristalline Cellulose, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat.

### **Wie INTELENCE aussieht und Inhalt der Packung**

Bei diesem Arzneimittel handelt es sich um weiße bis gebrochen weiße, bikonvexe, längliche Tabletten mit der Prägung „T200“ auf einer Seite.

Eine Plastikflasche enthält 60 Tabletten und 3 Beutel, um die Tabletten trocken zu halten.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

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