

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INTELENCE 100 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Etravirin 100 mg

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat (inek kaynaklı) 160 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

INTELENCE, diğer antiretroviral ilaçlar ile kombinasyon şeklinde, non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) direnci olanlar dahil, antiretroviral tedavi görmüş erişkin hastalarda, insan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) enfeksiyonu tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

INTELENCE, mutlaka diğer antiretroviral tıbbi ürünler ile kombinasyon halinde verilmelidir. Önerilen etravirin dozu, yemek sonrası oral yolla günde iki kere 200 mg'dır (100 mg'lık iki tablet) (bkz. Bölüm 5.2).

Unutulan dozlar:

Eğer hasta bir INTELENCE dozunu olağan zamanında almamış ise, olağan doz zamanından sonraki 6 saat içinde almak koşuluyla INTELENCE'ı ilk öğününden hemen sonra mümkün

olduğunca çabuk alması ve bir sonraki INTELENCE dozunu normal zamanında alması söylenmelidir.

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

Eğer hasta ilacını almasını takip eden 4 saat içinde kusarsa, mümkün olduğunca en kısa sürede sıradaki öğünde başka bir INTELENCE dozu alması gerekmektedir. Eğer hasta ilacı aldıktan 4 saat sonra kusarsa, hastanın sıradaki olağan doz uygulama şemasına kadar başka bir doz alması gerekmez.

Uygulama şekli:

Oral yoldan alınır.

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

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

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

INTELENCE'ı sıcak ($> 40^{\circ}\text{C}$) ya da gazlı içecekler ile içmeyiniz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ya da orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru A ya da B) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir; INTELENCE orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Etravirinin farmakokinetik özellikleri şiddetli karaciğer yetmezliği

(Child-Pugh skoru C) olan hastalarda incelenmemiştir. Bu sebeple, INTELENCE şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

Etravirin ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Elbasvir/grazoprevir ile birlikte kullanımı kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.5)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antiretroviral tedavi ile etkili viral baskılamının cinsel yolla bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmış olsa da, artık bir risk göz ardı edilemez. Bulaşmayı önlemek için, önlemler ulusal yönergelere uygun olarak alınmalıdır.

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

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

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

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

Şiddetli deri ve aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Etravirin ile şiddetli, potansiyel olarak hayatı tehdit edici, ölümcül deri reaksiyonları bildirilmiştir; klinik çalışmalarda Stevens-Johnson Sendromu ve eritema multiforme seyrek

olarak (< %0.1) bildirilmiştir. Şiddetli deri reaksiyonları gelişmesi durumunda INTELENCE hemen kesilmelidir.

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

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

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

Şiddetli döküntü başladıktan sonra INTELENCE tedavisinin kesilmesinin geciktirilmesi yaşamı tehdit edici boyutta bir reaksiyonla sonuçlanabilir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeniyle tedavisi durdurulan hastalarda, yeniden INTELENCE tedavisine başlanmamalıdır.

Döküntü:

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

Yaşlılar:

Geriatrik hastalardaki deneyim sınırlıdır: Faz III çalışmalarda, 65 yaş ve üzerinde 6 hasta ve 56-64 yaşlarında 53 hasta etravirin kullanmıştır. 55 yaş üzeri hastalarda advers olayların tipi ve

insidansı, daha genç hastalarda görülenler ile benzerdir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Hamilelik:

Hamilelik süresince artmış etravirin maruziyeti nedeniyle, beraberinde bir ilaç kullanması gereken veya etravirin maruziyetini daha da arttırabilecek eşzamanlı hastalığı olan hamile hastalarda dikkat edilmelidir.

Eşlik eden hastalığı bulunan hastalar:

Karaciğer yetmezliği:

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

Aynı zamanda HBV (hepatit B virüsü) veya HCV (hepatit C virüsü) ile enfekte olan hastalar:

Mevcut veriler kısıtlı olduğundan, aynı zamanda hepatit B veya C virüsü ile enfekte olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Karaciğer enzimlerinde artış olasılığı riski göz ardı edilemez.

Yağların redistribisyonu (Yağların yeniden dağılımı):

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

Kilo ve metabolik parametreler:

Antiretroviral tedavi süresi boyunca kilo artışı, kan lipid seviyelerinde ve glukozda artış meydana gelebilir. Bu değişiklikler hastalık kontrolünün ve yaşam tarzının bir parçası olabilir. Kilo alımı için tedavi ile ilişkilendirilecek güçlü herhangi bir kanıt bulunmaz iken, lipidler için bazı vakalarda tedavi etkisine dair kanıtlar vardır. Kan lipidleri ve glukoz görüntülenmesi için

HIV tedavi kılavuzları referans alınır. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun tedavi edilmelidir.

İmmün yeniden yapılanma sendromu:

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

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

Osteonekroz:

Etiyolojisi birden çok faktöre (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immün supresyon, yüksek vücut kitle indeksi dahil) bağlı kabul edilse de, özellikle ilerlemiş HIV hastalığı ve/veya uzun süreli KART'a maruz kalan hastalarda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Hastalara eklem ağrısı, eklem sertliği veya hareket güçlüğü yaşamaları halinde tıbbi yardım almaları önerilmelidir.

İlaçlarla etkileşim:

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

Etravirinin, simeprevir, daklatasvir, atazanavir/kobisistat ya da darunavir/kobisistat ile kombinasyonu önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

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

Laktoz intoleransı ve laktaz yetmezliği:

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etravirine maruziyet derecesini etkileyen tıbbi ürünler:

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

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

Etravirin kullanımından etkilenen ilaçlar:

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

Etravirin CYP2C9 ve CYP2C19'un zayıf bir inhibitörüdür. Etravirin aynı zamanda, P-glikoproteininin de zayıf bir inhibitörüdür. Primer olarak CYP2C9 ya da CYP2C19 tarafından metabolize edilen ya da P-glikoproteini tarafından taşınan ilaçlar ile birlikte kullanılması, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir ve dolayısıyla, bu ilaçların terapötik etkilerini artırabilir veya etki sürelerini uzatabilir ya da advers olay profillerini değiştirebilir.

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

Etkileşim tablosu

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

Tablo 1: DİĞER TIBBİ ÜRÜNLER İLE ETKİLEŞİMLER VE DOZAJ ÖNERİLERİ

Terapötik alanlara göre tıbbi ürünler	İlaç düzeyleri üzerindeki etkiler En Küçük Kareler Ortalama Oran (%90 GA; 1,00 = Etki yok)	Birlikte uygulamayla ilgili öneriler
ANTİ-İNFEKTİFLER		
Antiretroviraller		
<i>NRTI'lar</i>		
Didanozin Günde tek doz 400 mg	<u>didanozin</u> EAA ↔ 0,99 (0,79-1,25) C _{min} ND C _{maks} ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>etravirin</u> EAA ↔ 1,11 (0,99-1,25) C _{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) C _{maks} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Didanozin ve etravirinin FK parametreleri üzerinde anlamlı bir etkisi görülmemiştir. INTELENCE ve didanozin kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir.
Tenofovir disoproksil Günde tek doz 245 mg ^b	<u>tenofovir</u> EAA ↔ 1,15 (1,09-1,21) C _{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) C _{maks} ↑ 1,15 (1,04-1,27) <u>etravirin</u> EAA ↓ 0,81 (0,75-0,88) C _{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) C _{maks} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Tenofovir ve etravirinin FK parametreleri üzerinde anlamlı bir etkisi görülmemiştir. INTELENCE ve tenofovir kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir.
Diğer NRTI'lar	Araştırılmamıştır, ancak diğer NRTI'ların (örn. abakavir, emtrisitabin, lamivudin, stavudin ve zidovudin) primer renal eliminasyon yoluna dayanılarak hiçbir etkileşim beklenmemektedir.	Etravirin, doz ayarlamaları yapılmaksızın bu NRTI'lar ile birlikte kullanılabilir.
<i>NNRTI'lar</i>		
Efavirenz	İki NNRTI'nın kombine	INTELENCE ile diğer

Nevirapin Rilpivirin	kullanımının yararı gösterilmemiştir. Etravirin ile efavirenz veya nevirapinin birlikte kullanımı, etravirinin plazma konsantrasyonunda anlamlı bir azalmaya ve etravirinin terapötik etkisinin azalmasına neden olabilir. Etravirin ile rilpivirinin birlikte kullanımı, rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı bir azalmaya ve rilpivirinin terapötik etkisinin azalmasına neden olabilir.	NNRTI'ların birlikte kullanılması önerilmez.
<i>HIV Proteaz İnhibitörler (PI)'lar – Güçlendirilmemiş (yani düşük doz ritonavir ile kombine kullanılmadan)</i>		
İndinavir	Etravirin ile indinavirin birlikte kullanımı, indinavirin plazma konsantrasyonunda anlamlı bir azalmaya ve indinavirin terapötik etkisinde azalmaya neden olabilir.	INTELENCE'ın indinavir ile birlikte kullanılması önerilmez.
Nelfinavir	Araştırılmamıştır. Etravirin birlikte kullanımda nelfinavirinin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenir.	INTELENCE'ın nelfinavirin ile birlikte kullanılması önerilmez.
<i>HIV PI'lar – Düşük doz ritonavir ile güçlendirilmiş</i>		
Atazanavir/ritonavir Günde bir kere 300/100 mg	<u>atazanavir</u> EAA ↓ 0,86 (0,79-0,93) C _{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) C _{maks} ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>etravirin</u> EAA ↑ 1,30 (1,18-1,44) C _{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) C _{maks} ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE ve atazanavir/ritonavir doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir .

Darunavir/ritonavir Günde iki kere 600/100 mg	<u>darunavir</u> EAA ↔ 1,15 (1,05-1,26) C _{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) C _{maks} ↔ 1,11 (1,01-1,22) <u>etravirin</u> EAA ↓ 0,63 (0,54-0,73) C _{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) C _{maks} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE ve darunavir/ritonavir doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir (bkz. Bölüm 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir Günde iki kere 700/100 mg	<u>amprenavir</u> EAA ↑ 1,69 (1,53-1,86) C _{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) C _{maks} ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>etravirin</u> EAA ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{maks} ↔ ^a	INTELENCE ile birlikte kullanıldığında amprenavir/ritonavir ve fosamprenavir/ritonavir dozlarının azaltılması gerekebilir. Doz azaltımı için oral solüsyonun kullanılması düşünülebilir.
Lopinavir/ritonavir (tablet) Günde iki kere 400/100 mg	<u>lopinavir</u> EAA ↔ 0,87 (0,83-0,92) C _{min} ↓ 0,80 (0,73-0,88) C _{maks} ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>etravirin</u> EAA ↓ 0,65 (0,59-0,71) C _{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) C _{maks} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE ve lopinavir/ritonavir doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.
Sakinavir/ritonavir Günde iki kere 1.000/100 mg	<u>sakinavir</u> EAA ↔ 0,95 (0,64-1,42) C _{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) C _{maks} ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>etravirin</u> EAA ↓ 0,67 (0,56-0,80) C _{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) C _{maks} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE ve sakinavir/ritonavir doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.
Tipranavir/ritonavir Günde iki kere 500/200 mg	<u>tipranavir</u> EAA ↑ 1,18 (1,03-1,36) C _{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) C _{maks} ↑ 1,14 (1,02-1,27)	INTELENCE'in tipranavir/ritonavir ile birlikte alınması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

	<u>etravirin</u> EAA ↓ 0,24 (0,18-0,33) C _{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C _{maks} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	
<i>HIV PI'lar – Kobisistat ile güçlendirilmiş</i>		
Atazanavir/kobisistat Darunavir/kobisistat	Araştırılmamıştır. Etravirinin azanavir/kobisistat ya da darunavir/kobisistat ile birlikte kullanımı PI'ın ve/veya kobisistatın plazma konsantrasyonlarını düşürebilir. Bu da terapötik etkinin kaybolması ve direnç gelişmesi ile sonuçlanabilir.	INTELENCE'ın simeprevir, atazanavir/kobisistat ya da darunavir/kobisistat ile birlikte kullanımı önerilmez.
<i>CCR5 Antagonistleri</i>		
Maravirok Günde iki kere 300 mg	<u>Maravirok</u> EAA ↓ 0,47 (0,38-0,58) C _{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) C _{maks} ↓ 0,40 (0,28-0,57) <u>etravirin</u> EAA ↔ 1,06 (0,99-1,14) C _{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) C _{maks} ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>maravirok*</u> EAA ↑ 3,10 (2,57-3,74) C _{min} ↑ 5,27 (4,51-6,15) C _{maks} ↑ 1,77 (1,20-2,60) * maravirok 150 mg b.i.d. ile kıyaslandığında	INTELENCE ve bir PI ile kombine kullanımda maravirok için önerilen doz günde iki kez 150 mg'dır, ancak maravirok ile birlikte kullanılması önerilmeyen fosamprenavir/ritonavir için bu durum geçerli değildir. INTELENCE için doz ayarlaması gerekli değildir. Ayrıca bkz. Bölüm 4.4.
Maravirok/darunavir/ ritonavir Günde iki kere 150/600/100 mg		
<i>Füzyon inhibitörleri</i>		
Enfuvirtid Günde iki kere 90 mg	<u>etravirin*</u> EAA ↔ ^a C _{0 saat} ↔ ^a Enfuvirtid konsantrasyonları	Birlikte kullanıldıklarında INTELENCE veya enfuvirtid için herhangi bir etkileşim beklenmez.

	araştırılmamıştır ve hiçbir etki beklenmez. * popülasyon farmakokinetik analizlerine göre	
<i>İntegraz Zincir Transfer İnhibitörleri</i>		
Dolutegravir Günde bir kere 50 mg	<u>dolutegravir</u> EAA ↓ 0,29 (0,26-0,34) C_{min} ↓ 0,12 (0,09-0,16) C_{maks} ↓ 0,48 (0,43-0,54) <u>etravirin</u> EAA ↔^a C_{min} ↔^a C_{maks} ↔^a <u>dolutegravir</u> EAA ↓ 0,75 (0,69-0,81) C_{min} ↓ 0,63 (0,52-0,77) C_{maks} ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>etravirin</u> EAA ↔^a C_{min} ↔^a C_{maks} ↔^a <u>dolutegravir</u> EAA ↔ 1,11 (1,02-1,20) C_{min} ↑ 1,28 (1,13-1,45) C_{maks} ↔ 1,07 (1,02-1,13) <u>etravirin</u> EAA ↔^a C_{min} ↔^a C_{maks} ↔^a	Etravirin, dolutegravirin plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltmıştır. Darunavir/ritonavir ya da lopinavir/ritonavirin birlikte uygulanması, etravirinin dolutegravir plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisini azaltmıştır ve aynı etkinin atazanavir/ritonavir ile de azalması beklenmektedir. INTELENCE atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ya da lopinavir/ritonavir ile eşzamanlı olarak uygulanacaksa, yalnızca dolutegravir ile birlikte kullanılmalıdır. Bu kombinasyon doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir.
Raltegravir Günde iki kere 400 mg	<u>raltegravir</u> EAA ↓ 0,90 (0,68-1,18) C_{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) C_{maks} ↓ 0,89 (0,68-1,15)	INTELENCE ve raltegravir doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.

	<u>etravirin</u> EAA ↔ 1,10 (1,03-1,16) C _{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) C _{maks} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	
ANTİARİTMİKLER		
Digoksin Tek doz 0,5 mg	<u>digoksin</u> EAA ↑ 1,18 (0,90-1,56) C _{min} ND C _{maks} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE ve digoksin doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir. INTELENCE ile kombine edildiğinde digoksin düzeylerinin izlenmesi önerilir.
Amiodaron Bepidil Disopramid Flekainid Lidokain (sistemik) Meksiletin Propafenon Kinidin	Araştırılmamıştır. INTELENCE'in bu antiaritmiklerin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir.	Antiaritmikler INTELENCE ile birlikte kullanıldıklarında dikkatli olunmalı ve mümkünse terapötik konsantrasyon takip edilmelidir.
ANTİBİYOTİKLER		
Azitromisin	Araştırılmamıştır. Azitromisinin biliyer yoldan eliminasyonu nedeniyle, azitromisin ile INTELENCE arasında ilaç etkileşimi beklenmez.	INTELENCE ve azitromisin doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.
Klaritromisin Günde iki kere 500 mg	<u>klaritromisin</u> EAA ↓ 0,61 (0,53-0,69) C _{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) C _{maks} ↓ 0,66 (0,57-0,77) <u>14-OH- klaritromisin</u> EAA ↑ 1,21 (1,05-1,39) C _{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) C _{maks} ↑ 1,33 (1,13-1,56)	Etravirin, klaritromisin maruziyetini azaltmıştır; ancak aktif metaboliti olan 14-OH-klaritromisin konsantrasyonlarını artırmıştır. 14-OH-klaritromisinin, <i>Mycobacterium avium</i>

	<u>etravirin</u> EAA ↑ 1,42 (1,34-1,50) C _{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C _{maks} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	kompleksine (MAK) karşı etkililiği az olduğundan bu patojene karşı etkililik değişebilir; bu nedenle MAK tedavisi için klaritromisine alternatif ilaçlar düşünülmelidir.
ANTİKOAGÜLANLAR		
Varfarin	Araştırılmamıştır. Etravirinin varfarinin plazma konsantrasyonlarını yükseltmesi beklenir.	Varfarin INTELENCE ile kombine edildiğinde uluslararası normalize oranının (INR) izlenmesi önerilir.
ANTİKONVÜLSANLAR		
Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin	Araştırılmamıştır. Karbamazepin, fenobarbital ve fenitoinin, etravirin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir.	Kombine edilmeleri önerilmez.
ANTİFUNGALLER		
Flukonazol Günde bir kere 200 mg sabah	<u>flukonazol</u> EAA ↔ 0,94 (0,88-1,01) C _{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) C _{maks} ↔ 0,92 (0,85-1,00) <u>etravirin</u> EAA ↑ 1,86 (1,73-2,00) C _{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) C _{maks} ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE ve flukonazol doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.
İtrakonazol Ketokonazol Posakonazol	Araştırılmamıştır. Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan posakonazolün, etravirinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. İtrakonazol ve ketokonazol güçlü birer CYP3A4 inhibitörü	INTELENCE ve bu antifungaller doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.

	olmalarının yanında, aynı zamanda CYP3A4'ün substratıdır. İtrakonazol veya ketokonazol ile etravirin eş zamanlı sistemik kullanımı, etravirinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Etravirin aynı anda itrakonazol veya ketokonazolün plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.	
Vorikonazol Günde iki kere 200 mg	<u>vorikonazol</u> EAA ↑ 1,14 (0,88-1,47) C_{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) C_{maks} ↓ 0,95 (0,75-1,21) <u>etravirin</u> EAA ↑ 1,36 (1,25-1,47) C_{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) C_{maks} ↑ 1,26 (1,16-1,38)	INTELENCE ve vorikonazol doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.
ANTİMALARYALLER		
Artemeter/ Lumefantrin 0, 8, 24, 36, 48 ve 60. saatlerde 6 doz, 80/480 mg	<u>artemeter</u> EAA ↓ 0,62 (0,48-0,80) C_{min} ↓ 0,82 (0,67-1,01) C_{maks} ↓ 0,72 (0,55-0,94) <u>dihidroartemisinin</u> EAA ↓ 0,85 (0,75-0,97) C_{min} ↓ 0,83 (0,71-0,97) C_{maks} ↓ 0,84 (0,71-0,99) <u>lumefantrin</u> EAA ↓ 0,87 (0,77-0,98) C_{min} ↔ 0,97 (0,83-1,15) C_{maks} ↔ 1,07 (0,94-1,23) <u>etravirin</u> EAA ↔ 1,10 (1,06-1,15) C_{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C_{maks} ↔ 1,11 (1,06-1,17)	INTELENCE ve artemeter/lumefantrin bir arada kullanırken antimalaryal yanıtın yakından izlemi gerekir; çünkü artemeterin ve aktif metaboliti olan dihidroartemisinin maruziyetinde önemli bir azalma antimalaryal etkililiği azaltabilir. INTELENCE için doz ayarlamasına gerek yoktur.

ANTİMİKOBAKTERİYELLER		
Rifampisin Rifapentin	Araştırılmamıştır. Rifampisin ve rifapentinin etravirinin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir. INTELENCE güçlendirilmiş bir PI ile kombine olarak kullanılmalıdır. Rifampisinin güçlendirilmiş PI'ler ile kombine kullanımı kontrendikedir.	Kombinasyon önerilmemektedir.
Rifabutin Günde bir kere 300 mg	Güçlendirilmiş PI ile birlikte kullanım: Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Eldeki verilere dayanarak etravirinin maruziyetinde bir azalma beklenirken, rifabutinin ve özellikle de 25-O-desasetil-rifabutinin maruziyetinde bir artış beklenir. Güçlendirilmiş PI'sız kullanım (etavirin için önerilen endikasyon dışında): <u>rifabutin</u> EAA ↓ 0,83 (0,75-0,94) C_{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) C_{maks} ↓ 0,90 (0,78-1,03) <u>25-O-desasetil-rifabutin</u> EAA ↓ 0,83 (0,74-0,92) C_{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) C_{maks} ↓ 0,85 (0,72-1,00) <u>etavirin</u> EAA ↓ 0,63 (0,54-0,74) C_{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74)	Etravirin maruziyetinde azalma riski ve rifabutinin ve 25-O-desasetil-rifabutin maruziyetinde artış riski nedeniyle, INTELENCE güçlendirilmiş PI ve rifabutin ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Virolojik yanıtın ve rifabutinle ilişkili advers reaksiyonların yakından izlenmesi önerilir. Kullanılacak rifabutin dozunu ayarlamak için ilgili güçlendirilmiş PI'nin ürün bilgisine bakınız.

	$C_{maks} \downarrow 0,63 (0,53-0,74)$	
BENZODİYAZEPİNLER		
Diazepam	Araştırılmamıştır. Etravirinin, diazepamın plazma konsantrasyonlarını yükseltmesi beklenir.	Diazepama alternatif ilaçların kullanımı düşünülmelidir.
KORTİKOSTEROİDLER		
Deksametazon (sistemik)	Araştırılmamıştır. Deksametazonun etravirinin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir.	Özellikle kronik kullanımda sistemik deksametazon dikkatli kullanılmalı veya alternatif ilaçlar düşünülmelidir.
ÖSTROJEN-BAZLI KONTRASEPTİFLER		
Etinilestradiol Günde bir kere 0,035 mg Noretindron Günde bir kere 1 mg	<u>etinilestradiol</u> EAA $\uparrow 1,22 (1,13-1,31)$ $C_{min} \leftrightarrow 1,09 (1,01-1,18)$ $C_{maks} \uparrow 1,33 (1,21-1,46)$ <u>noretindron</u> EAA $\leftrightarrow 0,95 (0,90-0,99)$ $C_{min} \downarrow 0,78 (0,68-0,90)$ $C_{maks} \leftrightarrow 1,05 (0,98-1,12)$ <u>etavirin</u> EAA $\leftrightarrow a$ $C_{min} \leftrightarrow a$ $C_{maks} \leftrightarrow a$	INTELENCE ile kombine edilmiş östrojen-bazlı ve/veya progesteron-bazlı kontraseptifler doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir.
HEPATİT C VİRÜSÜNE (HCV) DOĞRUDAN ETKİLİ ANTİVİRALLER		
Ribavirin	Araştırılmamıştır, ancak ribavirinin renal yoldan elimine edilmesi nedeniyle bir etkileşim beklenmez.	INTELENCE ve ribavirin kombinasyonu doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir.
Boseprevir Günde 3 kere 800 mg + 12 saatte bir 200 mg etavirin	<u>boseprevir</u> EAA $\uparrow 1,10 (0,94-1,28)$ $C_{min} \uparrow 1,10 (0,94-1,29)$ $C_{maks} \downarrow 0,88 (0,66-1,17)$ <u>etavirin</u>	Etravirinin farmakokinetik parametreleri ve boseprevirin C_{min} değerindeki azalmaların klinik anlamı, etavirin

	EAA ↓ 0,77 (0,66-0,91) C _{min} ↓ 0,76 (0,68-0,85) C _{maks} ↓ 0,71 (0,54-0,95)	ve/veya boseprevirin de farmakokinetiğini etkileyebilen HIV antiretroviral ilaçlarla kombinasyon tedavisinde doğrudan değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, HIV ve HCV supresyonu açısından klinik ve laboratuvar izlemlerinin artırılması önerilir.
Daklatasvir	Araştırılmamıştır. Etravirinin daklatasvir ile birlikte kullanımı daklatasvir konsantrasyonlarını düşürebilir.	INTELENCE'ın daklatasvir ile birlikte kullanımı önerilmez.
Elbasvir/grazoprevir	Araştırılmamıştır. Etravirinin elbasvir/grazoprevir ile birlikte kullanımı elbasvirin ve grazoprevirin plazma konsantrasyonlarını düşürebilir. Bu da elbasvirin/grazoprevirin terapötik etkinin kaybolması ile sonuçlanabilir.	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Simeprevir	Araştırılmamıştır. Etravirinin simeprevir ile birlikte kullanımı simeprevirin plazma konsantrasyonlarını düşürebilir.	INTELENCE'ın simeprevir ile birlikte kullanımı önerilmez.
BİTKİSEL ÜRÜNLER		
St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Araştırılmamıştır. St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) bitkisinin etravirinin plazma konsantrasyonlarını azaltması	Kombinasyon önerilmez.

	beklenir.	
HMG KO-A REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Atorvastatin Günde bir kere 40 mg	<u>atorvastatin</u> EAA ↓ 0,63 (0,58-0,68) C_{min} ND C_{maks} ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-OH-atorvastatin</u> EAA ↑ 1,27 (1,19-1,36) C_{min} ND C_{maks} ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>etravirin</u> EAA ↔ 1,02 (0,97-1,07) C_{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C_{maks} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	INTELENCE ve atorvastatin kombinasyonu herhangi bir doz ayarlaması yapmaksızın verilebilir, ancak atorvastatin dozunun klinik yanıtı göre değiştirilmesi gerekebilir.
Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	Araştırılmamıştır. Pravastatin ile etravirin arasında etkileşim beklenmez. Lovastatin, rosuvastatin ve simvastatin CYP3A4 substratıdır ve etravirin ile birlikte uygulanmaları HMG Ko-A redüktaz inhibitörünün plazma konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilir. Fluvastatin ve rosuvastatin CYP2C9 tarafından metabolize edilirler ve etravirin ile birlikte uygulanmaları HMG Ko-A redüktaz inhibitörünün plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir.	Bu HMG Ko-A redüktaz inhibitörleri için doz ayarlaması gerekebilir.
H₂-RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ		
Ranitidin Günde iki kere 150 mg	<u>Etravirin</u> EAA ↓ 0,86 (0,76-0,97)	INTELENCE, H₂ reseptör antagonistleri ile doz

	C_{min} ND C_{maks} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.
İMMÜNSUPRESANLAR		
Siklosporin Sirolimus Takrolimus	Araştırılmamıştır. Etravirinin siklosporin, sirolimus ve takrolimus plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir.	Sistemik immünsupresanlar ile birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır, çünkü INTELENCE ile birlikte uygulandıklarında siklosporin, sirolimus ve takrolimusun plazma konsantrasyonları etkilenebilir.
NARKOTİK ANALJEZİKLER		
Metadon Günde bir kere kişiye özel olarak 60 mg ile 130 mg arası değişen dozlarda	<u>R (-) metadon</u> EAA ↔ 1,06 (0,99-1,13) C_{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C_{maks} ↔ 1,02 (0,96-1,09) <u>S (+) metadon</u> EAA ↔ 0,89 (0,82-0,96) C_{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) C_{maks} ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>etravirin</u> EAA ↔ ^a C_{min} ↔ ^a C_{maks} ↔ ^a	INTELENCE ile bir arada uygulandığı sırada veya daha sonra klinik duruma göre metadon dozajında değişiklik yapılması gerekmemiştir.
FOSFODİESTERAZ, TİP 5 (PDE-5) İNHİBİTÖRLERİ		
Sildenafil Günde bir kere 50 mg Tadalafil Vardenafil	<u>sildenafil</u> EAA ↓ 0,43 (0,36-0,51) C_{min} ND C_{maks} ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-desmetil-sildenafil</u> EAA ↓ 0,59 (0,52-0,68) C_{min} ND C_{maks} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	PDE-5 inhibitörleri ile INTELENCE'ın birlikte kullanımında, arzulanan klinik etkiye ulaşabilmek için PDE-5 inhibitörünün dozunun ayarlanması gerekebilir.

TROMBOSİT AGREGASYON İNHİBİTÖRLERİ		
Klopidogrel	<i>In vitro</i> veriler etravirinin CYP2C19 üzerinde inhibitör özellikleri olduğunu göstermiştir. Bu nedenle etravirinin <i>in vivo</i> olarak da CYP2C19 inhibisyonu yaparak klopidogrelin aktif metabolitine metabolize olmasını inhibe etmesi mümkündür. Bu etkileşimin klinik ilişkisi gösterilmemiştir.	Bir önlem olarak etravirin ile klopidogrelin birlikte kullanımı önerilmez.
PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ		
Omeprazol Günde bir kere 40 mg	<u>etravirin</u> EAA ↑ 1,41 (1,22-1,62) C _{min} ND C _{maks} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE, proton pompası inhibitörleriyle doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.
SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ (SSRI'lar)		
Paroksetin Günde bir kere 20 mg	<u>paroksetin</u> EAA ↔ 1,03 (0,90-1,18) C _{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) C _{maks} ↔ 1,06 (0,95-1,20) <u>etravirin</u> EAA ↔ 1,01 (0,93-1,10) C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) C _{maks} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE, paroksetin ile doz ayarlaması yapılmadan birlikte kullanılabilir.

^a karşılaştırma geçmişteki kontrole dayanmaktadır.

^b Çalışma günde bir kere 300 mg tenofovir disoproksil fumarat

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

Gebe sıçanlarda plasentadan geçiş bildirilmiştir, ancak etravirinin gebe kadınlarda plasentadan geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerinde doğrudan ya da dolaylı zararlı etki göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Hayvanlardaki çalışmalara dayanılarak, insanlarda malformasyon riski olası gözükmemektedir. Klinik veriler güvenilirlikle ilgili kuşku oluşturmamasına karşın çok kısıtlıdır. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Etravirin anne sütüne geçer.

Emzirilen bebeklerde hem HIV bulaşma potansiyeli hem de advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, kadınlar INTELENCE alıyorsa emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

INTELENCE'ın araç ya da makine kullanma becerileri üzerine etkisi ya hiç bulunmaz ya da ihmal edilebilecek düzeydedir. INTELENCE ile tedavi edilenlerde görülen somnolans ve vertigo gibi advers ilaç reaksiyonlarının plaseboyla benzer sıklıkta olduğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

INTELENCE’ın hastanın araç ya da makine kullanma becerilerini değiştirebileceği yönünde kanıt bulunmamaktadır, ancak advers ilaç reaksiyonu profili dikkate alınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Etravirin için tüm şiddetlerde bildirilen en yaygın (insidans $\geq$ %10) advers reaksiyonlar döküntü, diyare, bulantı ve baş ağrısıdır. Faz III çalışmalarda, herhangi bir advers reaksiyon nedeniyle tedaviyi sonlandırma oranları etravirin alan hastalarda %7,2 olmuştur. Tedavinin sonlandırılmasına yol açan en yaygın advers reaksiyon döküntüdür.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Etravirin ile tedavi edilen hastalarda rapor edilen advers reaksiyonlar Tablo 2’de özetlenmektedir. Advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfı (SOC) ve sıklığa göre listelenmiştir. Her sıklık grubu içerisinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet derecelerine göre verilmektedir. Sıklıklar aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq$ 1/10), yaygın ($\geq$ 1/100 ila $<$ 1/10) ve yaygın olmayan ($\geq$ 1/1.000 ila $<$ 1/100), seyrek ($\geq$ 1/10.000 ila $<$ 1/1.000) ve çok seyrek ($<$ 1/10.000).

Tablo 2: Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde etravirin ile gözlenen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Sıklık kategorisi	Advers Reaksiyon
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	yaygın	trombositopeni, anemi, nötrofil sayısında azalma
	yaygın olmayan	beyaz kan hücresi sayısında azalma
Bağışıklık sistemi hastalıkları	yaygın	ilaç aşırı duyarlılığı
	yaygın olmayan	immün rekonstitüsyon sendromu
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	yaygın	diyabet, hiperglisemi, hiperkolesterolemi, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyinde artış, hipertrigliseridemi, hiperlipidemi, dislipidemi, anoreksi
Psikiyatrik hastalıkları	yaygın	anksiyete, uykusuzluk, uyku bozuklukları
	yaygın olmayan	bilinç bulanıklığı, oryantasyon bozukluğu, kabuslar, sinirlilik, anormal rüyalar

Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	baş ağrısı
	yaygın	periferik nöropati, parestezi, hipoestezi, amnezi, somnolans
	yaygın olmayan	konvülsiyon, senkop, titreme, hipersomni, dikkat bozukluğu
Göz hastalıkları	yaygın	bulanık görme
Kulak ve iç kulak hastalıkları	yaygın olmayan	Vertigo
Kardiyak hastalıkları	yaygın	miyokard enfarktüsü
	yaygın olmayan	atriyal fibrilasyon, angina pectoris
Vasküler hastalıkları	yaygın	hipertansiyon
	Seyrek	hemorajik inme ^a
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	yaygın	efor dispnesi
	yaygın olmayan	bronkospazm
Gastrointestinal hastalıkları	çok yaygın	diyare, bulantı
	yaygın	gastroözofageal reflü hastalığı, kusma, karın ağrısı, karın şişliği, flatulans, gastrit, konstipasyon, ağız kuruluğu, stomatit, lipaz düzeyinde artış, kandaki amilaz düzeyinde artış
	yaygın olmayan	pankreatit, hematemez, öğürme
Hepato-bilier hastalıklar	yaygın	alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinde artış, aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinde artış
	yaygın olmayan	hepatit, hepatik steatoz, sitolitik hepatit, hepatomegali
Deri ve deri altı doku hastalıkları	çok yaygın	Döküntü
	yaygın	gece terlemeleri, cilt kuruluğu, prurigo
	yaygın olmayan	anjyonörotik ödem ^a , yüz şişliği, hiperhidroz
	seyrek	Stevens-Johnson Sendromu ^a , eritema multiforme ^a
	çok seyrek	toksik epidermal nekroliz ^a , DRESS ^b

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	yaygın	böbrek yetmezliği, kandaki kreatinin düzeyinde artış
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	yaygın olmayan	jinekomasti
Genel hastalıklar	yaygın	yorgunluk
	yaygın olmayan	halsizlik

^a Bu advers reaksiyonlar, DUET-1 ve DUET-2 dışındaki klinik çalışmalarda gözlenmiştir.

^b Bu advers reaksiyonlar, etravirin ile pazarlama sonrası deneyimlerde tespit edilmiştir.

Bazı advers ilaç reaksiyonlarının tanımı

Döküntü

Döküntü çoğunlukla hafif ile orta derecede, genel olarak maküler ile makülopapüler ya da eritematöz idi, çoğunlukla tedavinin ikinci haftasında ortaya çıktı ve 4. haftadan sonra seyrekleşti. Döküntü çoğunlukla kendini sınırlayıcı nitelikteydi ve genel olarak tedavinin devamıyla 1-2 hafta içinde ortadan kayboldu (bkz. Bölüm 4.4). DUET çalışmalarında INTELENCE kolundaki kadınlarda döküntü insidansı erkeklerle kıyasla daha yüksekti (derece 2 döküntü sıklığı kadınlarda 9/60 [% 15,0] olarak bildirilmişken, bu sıklık erkeklerde 51/539 [% 9,5] olarak bildirilmişti; döküntüye bağlı tedaviyi sonlandırma sıklığı kadınlarda 3/60 [% 5,0] olarak bildirilmişken, bu oran erkeklerde 10/539 [% 1,9] idi) (bkz. Bölüm 4.4). Döküntüye bağlı tedavi sonlandırmalarında ya da döküntü şiddetinde cinsiyet farkı bulunmamıştır. Klinik veriler kısıtlıdır ve NNRTI ile ilişkili döküntü öyküsü olan hastalarda kutanöz reaksiyonların riskinde bir artış riski göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 4.4).

Lipodistrofi:

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

Metabolik parametreler:

Antiretroviral tedavi boyunca kilo ve kan lipid seviyeleri ve glukoz artabilir (bkz. Bölüm 4.4).

İmmün Yeniden Yapılanma Sendromu:

KART başlatıldığı sırada şiddetli immün yetmezliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda,

asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı bir enflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir (immün rekonstitüsyon sendromu). Otoimmün hastalıkların (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) görülebileceği de bildirilmiştir; ancak, bu tür hastalıkların başlama zamanı değişkendir ve tedaviye başladıktan aylar sonra ortaya çıkabilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Osteonekroz:

Özellikle, genel olarak bilinen risk faktörlerine sahip olan, ilerlemiş HIV hastalığı bulunan veya uzun süreli KART alan hastalarda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Sıklığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon (6 ile <18 yaş arası):

Klinik çalışmalarda, pediyatrik hastalarda gözlenen advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddeti, yetişkinlerde gözlenenler ile benzerlik göstermiştir. Döküntü, kadın hastalarda erkek hastalara kıyasla daha sık bildirilmiştir ($\geq$ grad 2 döküntü, 64 kadının 13'ünde [%20,3] ve 37 erkeğin 2'sinde [%5,4] bildirilmiştir; döküntü nedeniyle tedavinin sonlandırılması 64 kadının 4'ünde [%6,3] bildirilirken, 37 erkeğin hiçbirinde [%0] bildirilmemiştir) (bkz. Bölüm 4.4). Çoğu kez döküntü hafif ila orta şiddetli ve maküler/papüler tipte olmuş ve tedavinin ikinci haftasında meydana gelmiştir. Döküntü çoğu zaman kendi kendini sınırlayıcı olup genellikle tedaviye devam edilerek 1 hafta içinde düzelmiştir.

Başka antiretroviraller ile birlikte etravirin alan HIV-1 enfeksiyonlu çocuklar ve adolesanlarda etravirinin uzun dönemli güvenlik profilini doğrulamayı amaçlayan pazarlama sonrası retrospektif bir kohort çalışmasında (N = 182), Stevens-Johnson Sendromu klinik çalışmalarda yetişkin hastalarda bildirilmiş olan insidansa (<%0,1) göre daha yüksek bir insidansla (%1) bildirilmiştir.

Diğer Özel Popülasyonlar:

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

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Etravirin ile semptomatik doz aşımı hakkında bilgi bulunmamaktadır, ancak INTELENCE’ın en sık görülen advers ilaç reaksiyonlarının yani döküntü, diyare, bulantı ve baş ağrısının en yaygın semptomlar olması mümkündür. Etravirin doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. INTELENCE doz aşımı tedavisi, hastanın vital bulguların izlenmesi ve klinik durumunun gözlemlenmesi dahil, genel destekleyici önlemlerden oluşur. Etravirin proteinlere yüksek oranda bağlandığı için, diyalizin aktif maddeyi önemli ölçüde uzaklaştırması mümkün görünmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: J05AG04

Etki mekanizması

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

Antiviral aktivite (*in vitro*)

Etravirin, T-hücre dizileri ve primer hücrelerde yabanıl tip HIV-1’e karşı 0,9 ile 5,5 nM arasındaki ortalama EC₅₀ değerleriyle aktivite gösterir. Etravirin, EC₅₀ değerleri sırası ile 0,3 ile 1,7 nM ve 11,5 ile 21,7 nM arasında olan HIV-1 grup M (A, B, C, D, E, F, G alt-tipleri) ve grup O primer izolatlarına karşı aktivite gösterir. Etravirin, ortalama EC₅₀ değerleri 5,7 ile 7,2 nM arasında olan yabanıl tip HIV-2 virüslerine karşı *in vitro* aktivite göstermesine karşın, klinik veri bulunmadığından HIV-2 enfeksiyonunun tedavisi için önerilmemektedir.

Etravirinin, NRTI ve/veya PI'lara dirençli HIV-1 viral suşlarına karşı etkinliğini muhafaza eder. Ek olarak etravirin NNRTI-dirençli 6.171 klinik izolatın %60'ına karşı EC₅₀ değerlerinde ≤ 3 katlık bir değişim (Fold Change, FC) gösterir.

Direnç

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

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

Çapraz-direnç

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

Tedavi deneyimli erişkin hastalar:

Temel çalışmalar

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

Çalışma özellikleri:

- Tasarım: randomize (1:1), çift-kör, plasebo-kontrollü.
- Tedavi: darunavir/ritonavir (DRV/r), araştırmacı tarafından seçilen N(t)RTI'lar ve opsiyonel olarak enfuvirtid (ENF) içeren bir arka-plan tedavisine ek olarak etravirin ile plasebo karşılaştırması,

- Çalışmaya alınma ana kriterleri:
 - Taramada plazma HIV-1 plazma virüs yükünün > 5.000 HIV-1 RNA kopyası/mL olması
 - Taramada ya da daha önceki genotip analizinde 1 ya da daha fazla NNRTI direnciyle ilişkili mutasyon (RAM) (yani, arşivlenmiş direnç)
 - Taramada 3 ya da daha fazla primer PI mutasyonu
 - En az 8 haftadır stabil bir antiretroviral rejimi kullanıyor olmak
- Sınıflandırma: Randomizasyon arka plan rejiminde ENF kullanma amacına, daha önce darunavir kullanılıp kullanılmadığına ve taramadaki viral yüke göre yapılmıştır.
- Virolojik yanıt, viral yükün tespit edilemez düzeyde olduğunun doğrulanmış olması (< 50 HIV-1 RNA kopya/mL) olarak tanımlanmıştır.

Etkililik sonuçlarının özeti:

Tablo 3: DUET-1 ve DUET-2 çalışmalarına ait 48 haftalık toplu veriler			
	Etravirin + TR N=599	Plasebo + TR N=604	Tedavi farkı (%95 GA)
<i>Başlangıç özellikleri</i>			
Medyan plazma HIV-1 RNA	4,8 log ₁₀ kopya/mL	4,8 log ₁₀ kopya/mL	
Medyan CD4 hücre sayısı	99 x 10 ⁶ hücre/L	109 x 10 ⁶ hücre/L	
<i>Sonuçlar</i>			
Doğrulanmış tespit edilemeyen viral yük (< 50 HIV-1 RNA kopya/mL) ^a n (%)			

Toplam	363 (% 60,6)	240 (% 39,7)	% 20,9 (% 15,3; % 26,4) ^d
<i>de novo</i> ENF	109 (% 71,2)	93 (% 58,5)	% 12,8 (% 2,3; % 23,2) ^f
<i>De novo</i> olmayan ENF	254 (% 57,0)	147 (% 33,0)	% 23,9 (% 17,6; % 30,3) ^f
< 400 HIV-1 RNA kopya/mL ^a n (%)	428 (% 71,5)	286 (% 47,4)	%24,1 (%18,7; % 29,5) ^d
HIV-1 RNA log ₁₀ ; başlangıca göre ortalama azalma (log ₁₀ kopya/mL) ^c	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c
CD4 hücre sayımı; başlangıca göre ortalama artış (x 10 ⁶ /L) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
AIDS'i tanımlayan herhangi bir hastalık ve/veya ölüm n (%)	35 (% 5,8)	59 (% 9,8)	-% 3,9 (-% 6,9; -% 0,9) ^e

- a. İmputasyonlar virolojik yanıtın kaybolmasına kadar geçen süre (TLOVR: Time to Loss of Virologic Response) algoritmasına göre yapılmıştır.
- b. Çalışmayı tamamlayamamak başarısızlıktır (NC=F).
- c. Tedavi farkları, sınıflandırma tabakalama faktörlerini kapsayan bir ANCOVA modelinden alınan En Küçük Kareler Ortalamalarına dayanmaktadır. HIV-1 RNA'daki ortalama azalma için P değeri < 0,0001; CD4 hücre sayımında ortalama değişim için P değeri= 0,0006.

- d. Gözlenen yanıt oranları arasındaki farklılık için güven aralığı; sınıflandırma faktörlerini içeren lojistik regresyon modelinden alınan P değeri $< 0,0001$.
- e. Gözlenen yanıt oranları arasındaki farklılık için güven aralığı; P değeri=0,0408.
- f. Gözlenen yanıt oranları arasındaki farklılık için güven aralığı; CMH test kontrolünde ölçülen sınıflandırma faktörleri için P değeri *de novo* için 0,0199 ve *de novo* olmayan için $< 0,0001$ 'dir.

Tedavi ve ENF arasında anlamlı bir etkileşim etkisi bulunduğu için, primer analiz 2 ENF sınıfları üzerinde yapıldı (tekrar ENF kullanan veya kullanmayan hastalar ile ilk kere (*de novo*) ENF kullanan hastaların karşılaştırılması). DUET-1 ve DUET-2'nin birleştirilmiş analizinde 48. hafta sonuçları, ENF'nin ilk kere kullanılıp ($P = 0,0199$) kullanılmadığından ($P < 0,0001$) bağımsız olarak, etravirin kolunun plasebo koluna üstün olduğunu ortaya koymuştur. ENF sınıfına göre (48. hafta verileri) yapılan bu analizin sonuçları tablo 3'de gösterilmiştir.

INTELENCE kolunda, plasebo koluna kıyasla anlamlı olarak daha az sayıda hasta bir klinik sonlanım noktasına (AIDS-tanımlayıcı hastalıklar) ulaşmıştır ($p = 0,0408$).

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

Tablo 4: DUET-1 ve DUET-2 toplu verileri		
Alt gruplar	48. haftada HIV-1 RNA seviyeleri < 50 kopya/mL olan hastaların oranı	
	Etravirin + AR N=599	Plasebo + AR N=604
Başlangıçtaki HIV-1 RNA		
< 30.000 kopya /mL	% 75,8	% 55,7
≥ 30.000 ve < 100.000 kopya/mL	%61,2	% 38,5
≥ 100.000 kopya /mL	% 49,1	% 28,1
Başlangıçtaki CD4 sayısı ($\times 10^6/l$)		
< 50	% 45,1	% 21,5

≥ 50 and < 200	% 65,4	% 47,6
≥ 200 and < 350	% 73,9	% 52,0
≥ 350	% 72,4	% 50,8

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

Başlangıç genotip ya da fenotip ve virolojik sonuç analizleri:

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

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

Tablo 5: Verileri birleştirilmiş DUET-1 ve DUET-2 çalışmalarında viral-olmayan başarısızlığın hariç tutulduğu popülasyonda, başlangıçtaki etavirin RAM'larına göre, 48. haftada < 50 HIV-1 RNA kopya/mL taşıyan hastaların oranı		
Başlangıçta INTELENCE RAM sayısı*	Etravirin kolları N=549	
	Yeniden ENF kullanan / ENF kullanmayan	Yeniden ENF kullanan
Tüm aralıklar	% 63,3 (254/401)	% 78,4 (109/139)
0	% 741 (117/158)	% 91,3 (42/46)
1	% 613 (73/119)	% 80,4 (41/51)
2	% 641 (41/64)	% 66,7 (18/27)

≥ 3	% 383 (23/60)	% 53,3 (8/15)
	Plasebo kolları N=569	
Tüm aralıklar	% 371 (147/396)	% 641 (93/145)

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

Not: DUET çalışmalarındaki tüm hastalar darunavir/rtv, araştırmacı tarafından seçilen bir NRTI ve opsiyonel olarak enfuvirtiden oluşan bir arkaplan rejimi kullanmıştır.

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

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

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

Hiç proteaz inhibitörü kullanmamış hastalarda araştırma amacıyla proteaz inhibitörlü bire-bir karşılaştırma (TMC125-C227 çalışması)

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

On ikinci haftada kontrol-PI kolunda virolojik yanıt (başlangıç değerlerine göre $-2,2 \log_{10}$ kopya/mL; n=53), etravirin koluna göre (başlangıç değerlerine göre $-1,4 \log_{10}$ kopya/mL; n=40) daha fazla bulunmuştur. Tedavi kolları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bu çalışma sonuçlarına göre, etravirinin yalnızca NNRTI ve N(t)RTI içeren bir tedavi rejiminde virolojik başarısızlık görülen hastalarda N(t)RTI ile kombine edilmesi önerilmez.

Hamilelik ve doğum sonrası

Etravirinin (200 mg günde iki kere) diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle kombine kullanımının değerlendirildiği, 15 hamile kadında hamileliğin 2. ve 3. 3 aylık döneminde ve doğum sonrasında yürütülen bir çalışmada, hamilelik süresince doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında toplam etravirin maruziyetinin genellikle daha yüksek olduğu ve serbest etravirin maruziyetinin ise daha az farklı olduğu gösterilmiştir (bkz: Bölüm 5.2). Bu çalışmada, annelerde ya da yeni doğanlarda klinik olarak güvenlik ile ilişkili yeni bir bulgu yoktur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

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

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

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

Not: HIV-1/IIIB ile *in vitro* olarak enfekte edilen MT4 hücreleri için düzeltilmiş EC₅₀ medyan protein bağlanma değeri = 4 ng/mL.

Emilim:

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

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

Yiyeceklerin ilacın emilimi üzerindeki etkisi :

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

Dağılım:

Etravirin *in vitro* olarak, başta albümin (% 99,6) ve α 1-asit glikoprotein (% 97,66-% 99,02) olmak üzere, plazma proteinlerine yaklaşık % 99,9 oranında bağlanır. Etravirinin plazma dışındaki kompartmanlara dağılımı (örn. serebrospinal sıvı, genital sistem sekresyonları) insanlarda değerlendirilmemiştir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Radyoizotopla işaretlenmiş bir ^{14}C -etravirin dozunun uygulanmasından sonra, uygulanan ^{14}C -etravirin dozunun, sırasıyla % 93,7 ve % 1,2'si feçes ve idrarda geri elde edilmiştir. Feçesteki değişmemiş etravirin, uygulanan dozun % 81,2 ile % 86,4'ünü oluşturmuştur. Feçesteki etravirin muhtemelen emilime uğramamış ilaştır. İdrarda değişmemiş etravirin saptanmamıştır. Etravirinin terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 30-40 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı insanlarda tek veya çoklu dozlar halinde uygulandığında, etravirine maruz kalma, dozu orantılı olarak 100-400 mg aralığında artırır. Etravirinin emilim oranı dozdan etkilenmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

Pediyatrik popülasyon

Etravirinin 6 yaşından küçük pediyatrik hastalardaki farmakokinetik özellikleri araştırılmaktadır. Altı yaşından küçük veya 16 kg'dan düşük ağırlıklı pediyatrik hastalara bir doz önerilmesi için yeterli veri şu an için mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.2).

Geriyatrik popülasyon:

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

Cinsiyet:

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

İrk:

Etravirinin HIV enfeksiyonlu hastalardaki popülasyon farmakokinetik analizi, etravirine sistemik maruziyet bakımından, beyaz, latin ve siyah ırktan gönüllüler arasında görünür bir farkın bulunmadığını göstermiştir. Diğer ırklardaki farmakokinetik özellikler yeterli düzeyde değerlendirilmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

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

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

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

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

Böbrek yetmezliği:

Etravirinin farmakokinetik özellikleri böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Radyoaktif ¹⁴C-etavirin ile yapılan bir kütle denge çalışmasının sonuçları, uygulanan etravirin dozunun < % 1,2'sinin idrar ile atıldığını göstermiştir. İdrarda değişmemiş ilaç saptanmamıştır. Dolayısıyla böbrek yetmezliğinin etravirin eliminasyonu üzerindeki etkisinin minimum olması beklenmektedir. Etravirin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığı için, hemodiyaliz ya da periton diyalizi yoluyla önemli ölçüde uzaklaştırılması mümkün değildir (bkz. Bölüm 4.2).

Hamilelik ve doğum sonrası:

Çalışma TMC114HIV3015, Etravirin 200 mg günde iki kere diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle kombine kullanımını 15 hamile kadında hamileliğin 2. ve 3. 3 aylık döneminde ve doğum sonrasında değerlendirmiştir. Etravirin 200 mg günde iki kere antiretroviral tedavinin bir parçası olarak alımından sonraki toplam etravirin maruziyeti hamilelik süresince doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında genellikle daha yüksekti (bkz: Tablo 9). Serbest etravirin maruziyeti için farklılıklar daha az belirgindir.

200 mg günde iki kere etravirin alan kadınlarda, ortalama C_{maks} , EAA_{12s} ve C_{min} değerleri hamilelik süresince doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Hamileliğin 2. ve 3. 3 aylık dönemleri süresince bu parametrelerin ortalama değerleri karşılaştırılabilir.

Tablo 9: Hamileliğin 2. ve 3. 3 aylık dönemleri süresince ve doğum sonrası dönemde, Etravirin 200 mg günde iki kere antiretroviral tedavinin bir parçası olarak alımı sonrası toplam etravirinin farmakokinetik sonuçları

Etravirin farmakokinetiği Ortalama $\pm$ SS (medyan)	Etravirin 200 mg günde iki kere - doğum sonrası N = 10	Etravirin 200 mg günde iki kere – 2. 3 aylık dönem N = 13	Etravirin 200 mg günde iki kere – 3. 3 aylık dönem N = 10 ^a
C_{min} , ng/mL	269 $\pm$ 182 (284)	383 $\pm$ 210 (346)	349 $\pm$ 103 (371)
C_{maks} , ng/mL EAA_{12s} , s*ng/mL	569 $\pm$ 261 (528) 5004 $\pm$ 2521 (5246)	774 $\pm$ 300 (828) 6617 $\pm$ 2766 (6836)	785 $\pm$ 238 (694) 6846 $\pm$ 1482 (6028)

^a n = EAA_{12s} için 9

Her bir birey kendi kontrolü işlevini üstlenmiştir ve birey içi karşılaştırma ile toplam etravirin C_{min} , C_{maks} ve EAA_{12s} değerleri sırasıyla doğum sonrası dönem ile karşılaştırıldığında

hamileliğin 2. 3 aylık döneminde 1,2-, 1,4- ve 1,2- kat; doğum sonrası dönem ile karşılaştırıldığında hamileliğin 3. 3 aylık döneminde 1,1-, 1,4- ve 1,2- kat fazlaydı.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Etravirin ile hayvan toksikoloji çalışmaları fareler, sıçanlar, tavşanlar ve köpekler üzerinde yürütülmüştür. Farelerde belirlenen en önemli hedef organlar karaciğer ve koagülasyon sistemi olmuştur. Hemorajik kardiyomiyopati sadece erkek farelerde gözlenmiştir ve vitamin K yolağının aracılık ettiği şiddetli koagülopatiye sekonder olduğu düşünülmüştür. Sıçanlarda belirlenen en önemli hedef organlar, karaciğer, tiroid ve koagülasyon sistemidir. Farelerdeki maruziyet insanlardaki maruziyete eşdeğer iken, sıçanlarda maruziyet, önerilen dozlardaki klinik maruziyetin altında bulunmuştur. Köpeklerde, karaciğer ve safra kesesindeki değişiklikler, önerilen dozlarda (200 mg günde iki kere) gözlenen insan maruziyetinden yaklaşık 8 kat daha yüksek maruziyette görülmüştür.

Sıçanlarda yürütülen bir çalışmada, insanlarda klinik olarak önerilen dozdaki maruziyete eşdeğer INTELENCE tedavisiyle, çiftleşme ya da fertilité üzerinde hiç etki görülmemiştir. Etravirin ile, insanlarda önerilen klinik dozda gözlenene eşdeğer maruziyetlerde, sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenisite bulunmamıştır. Etravirin, insanlarda önerilen klinik dozda gözlenene eşdeğer maternal maruziyetlerde laktasyon sırasında ya da süttten kesmeden sonra yavruların gelişimi üzerinde etki göstermemiştir.

Etravirin'in sıçanlarda ve erkek farelerde karsinogenik olmadığı bulunmuştur. Dişi farelerde hepatoselüler adenom ve karsinomların insidansında artış gözlenmiştir. Dişi farelerde gözlenen hepatoselüler bulguların kemirgenlere spesifik olduğu, karaciğerde enzim indüksiyonuyla bağıntılı olduğu ve insanlar için sınırlı önem taşıdığı kabul edilmektedir. Test edilen en yüksek dozlarda, etravirinin sistemik maruziyetleri (EAA temelinde), insanlarda önerilen terapötik dozda (200 mg b.i.d.) gözlenene kıyasla 0,6 kat (fareler) ve 0,2 ile 0,7 kat (sıçanlar) daha yüksektir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hipromelloz

Mikrokristalize selüloz

Kolloidal anhidr silika

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

Laktoz monohidrat (inek kaynaklı)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kap: Yüksek dansiteli polietilen (HDPE) plastik şişeler.

Kapak sistemi: Polipropilen (PP) çocuk korumalı kapak.

İçerik: 120 tablet ve 3 nem çekici poşet.

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.
Kavacık/Beykoz/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

131/78

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.07.2011

Ruhsat yenileme tarihi: 18.07.2017

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ