

J-C Health Care Ltd.

Kibbutz Shefayim 60990, ISRAEL
tel +972-9-959-1111
fax +972-9-958-3636

יוני 2013

רופא/ה נכבד/ה
רוקח/ת נכבד/ת

ברצוננו להביא לידיעתכם את העדכונים בעלונים לרופא ועלון לצרכן של התכשיר:
Intelence 100.

בעלונים אלה מופיע גם התכשיר אינטלנס 200 שעדיין לא משווק.

השינויים מסומנים בעלון המצורף כאשר הטקסט המודגש באדום הוסף לעלון ואילו
הטקסט המחוק בכחול נגרע ממנו.

העלון לרופא/צרכן מפורסם במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות.

כמו כן ניתן לקבלו מודפס על ידי פניה אלינו לטלפון 09-9591111.

להלן העדכונים.

בברכה,

ליליאנה בלטר
רוקחת ממונה

פורמט עלון זה נקבע ע"י משרד הבריאות ותוכנו נבדק ואושר על ידו

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים רפואיים) התשמ"ו-1986

(X) התרופה זו חייבת במרשם רופא

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

~~קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה:~~

שם התכשיר וצורתו: **אינטלנס 100, אינטלנס 200, טבליות**

~~הרכב: החומר(ים) הפעיל(ים) וכמותם/ריכוזם:~~

~~חומר פעיל וכמותו בכל טבליה ביחידת מינון:~~

Etravirine 100mg, 200mg

אטרווירין 100 מ"ג, 200 מ"ג

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך

שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.

תרופה זו נרשמה לטיפול במחלתך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי

מחלתם דומה.

מאחר ואין מספיק מחקרים במטופלים מתחת לגיל 18, אינטלנס אינה מיועדת לשימוש בילדים או במתבגרים.

תכשיר זה אינו מיועד בדרך כלל למטופלים מעל גיל 65 אלא בהוראת רופא.

1. למה מיועדת התרופה

פעילות רפואית

אינטלנס היא תרופה המשמשת לטיפול בזיהום בנגיף ה HIV (Human Immunodeficiency Virus)

במשולב עם תרופות אחרות נוגדות נגיף HIV. אינטלנס פועלת באמצעות הורדת רמת הנגיף בגוף, דבר

שישפר את תפקוד המערכת החיסונית ויפחית את הסיכון להתפתחות מחלות הקשורות בזיהום בנגיף ה HIV.

התרופה מיועדת ל

אינטלנס משמשת לטיפול במבוגרים נשאי נגיף ה HIV, אשר טופלו בעבר בתרופות אחרות נוגדות נגיף ה

HIV. ניתן להשתמש באינטלנס לטיפול במטופלים נשאי נגיף ה HIV אשר פיתחו עמידות לתרופות אחרות

מקבוצת ה NNRTIs.

אינטלנס חייבת להלקח בשילוב עם תרופות אחרות נוגדות נגיף ה HIV. יש להוועץ ברופא לגבי שילוב התרופות

המתאים ביותר עבורך.

קבוצה תרפויטית: התרופה שייכת לקבוצת התרופות נוגדות נגיף ה HIV המכונה

non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

מתי אין להשתמש בתכשיר?

(X) אל תשתמי בתכשיר כאשר הינך בהריון אלא באישור מפורש מהרופא. אין להניק בזמן השימוש בתכשיר

זה.

(X) אין להשתמש אם ידועה רגישות לחומר הפעיל אטרוויורין או לאחד ממרכיבי התרופה האחרים הרשומים

מעלה בסעיף 6 "מידע נוסף"

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול

(X) אם הינך בהריון או מתכננת להיות הריון. אין ליטול תרופה זו אם הינך בהריון, אלא אם כן הורה זאת

הרופא במפורש.

(X) אין להניק אם הינך נוטלת את התרופה. לנשאות נגיף ה-HIV אסור להניק מאחר וקיים סיכוי להדבקה

התינוק בנגיף. היוועצי עם רופאך מהי הדרך הבטוחה ביותר להאכיל את תינוקך.

(X) יש לדווח לרופא אם הינך סובל או שסבלת בעבר מבעיות בתפקוד הכבד, בכלל זה הפאטיטיס B ו/או C.

יתכן והרופא יבצע הערכה של חומרת מחלת הכבד לפני שיחליט אם אתה יכול ליטול את התרופה.

(X) אינטלנס לא מרפאת את הזיהום בנגיף ה-HIV, אלא מהווה חלק מטיפול שנועד להפחית את רמת הנגיף

בדם. אינטלנס לא מפחיתה את הסיכון להדבקה אחרים בנגיף ה-HIV באמצעות מגע מיני או דם לכן, יש

להמשיך ולהשתמש באמצעי מניעה מתאימים (קונדום או שיטות אחרות המגנות מפני מעבר הנגיף) כדי

להפחית את הסיכוי למגע עם נוזלי גוף כמו זרע, הפרשות מהנרתיק או דם, בעת מגע מיני.

(X) בזמן נטילת אינטלנס, תתכן התפתחות זיהומים או מחלות אחרות הקשורות בזיהום ב-HIV. יש להקפיד

לקיים קשר שוטף עם הרופא המטפל.

(X) מאחר ואין מספיק מחקרים במטופלים מתחת לגיל 18, אינטלנס אינה מיועדת לשימוש בילדים או

במתבגרים.

(X) תכשיר זה אינו מיועד בדרך כלל למטופלים מעל גיל 65 אלא בהוראת רופא.

(X) חולים מסויימים הנוטלים קומבינציה של תרופות אנטירטרווירליות עלולים לפתח מחלת עצם הנקראת

אוסטאונקרוזיס (מוות של ריקמת עצם הנגרמת כתוצאה מאובדן אספקת דם לעצם). משך הטיפול בקומבינציית

תרופות אנטירטרווירליות, שימוש בקורטיקוסטרוואידים, צריכת אלכוהול, דיכוי חיסוני חמור, מדד מסת גוף גבוה

יותר, בן היתר, עלולים להיות חלק מהגורמי הסיכון להתפתחות מחלה זו. תסמינים של אוסטאונקרוזיס הינם

קשיחות מפרקים, כאב (בעיקר בירך, ברך וכתף) וקושי בתנועה. אם הינך מבחין באחד מתסמינים אלה, עליך ליידע את הרופא.

(X) יש לדווח לרופא אם מתפתחת פריחה. במידה ומתפתחת פריחה היא בדרך כלל מופיעה מיד לאחר התחלת הטיפול נגד נגיף ה HIV ובדרך כלל נעלמת תוך שבוע – שבועיים, גם כאשר ממשיכים להשתמש בתרופה. הפריחה עלולה להיות חמורה ואף מסכנת חיים. יש לדווח לרופא מיידית באם יש לך פריחה. הרופא ייעץ לך כיצד להתמודד עם הסימפטומים או האם יש להפסיק את נטילת התרופה.

(X) לעיתים במהלך הטיפול עם אינטלנס, אתה יכול לחוות תגובה של רגישות ייתר (תגובה אלרגית הכוללת פריחה וחום, אך גם התפנחות של הפנים, לשון או גרון, קשיי נשימה או קשיי בליעה) אשר יכולה להיות מסכנת חיים. פנה לרופא מיידית במידה ואתה חווה תגובה של רגישות ייתר. הרופא ייעץ לך מהו אופן הטיפול בסימפטומים והאם יש להפסיק את הטיפול באינטלנס.

(X) יש לדווח לרופא אם הינך מבחין בשינוי בצורת הגוף או בכמות השומן בגוף. עליה במשקל, אובדן משקל או פיזור שונה מהרגיל של שומן הגוף עלול לקרות אם הנך נוטל שילוב של תרופות נוגדות נגיף ה-HIV. (X) יש לדווח לרופא מיידית אם הבחנת בתסמיני זיהום כלשהם. בחלק מנשאי נגיף ה HIV בשלב מתקדם, ובחולים ובעלי עבר של זיהומים נלווים (opportunistic infection), סימנים ותסמינים של זיהומים קודמים יכולים לבוא לידי ביטוי מיד אחרי התחלת הטיפול בתרופה. יתכן והתסמינים מופיעים בעקבות השיפור בתגובה החיסונית של הגוף ויכולתו להלחם בזיהומים שהיו קיימים בגוף ללא תסמינים בולטים.

(X) בנוסף לזיהומים הנלווים (opportunistic infections) בעיות אוטואימוניות (מצב המתרחש כאשר מערכת החיסון תוקפת רקמות גוף בריאות) עלולות גם להתרחש לאחר התחלת נטילת תרופות לטיפול ב-HIV. בעיות אוטואימוניות יכולות להופיע גם חודשים רבים לאחר התחלת הטיפול. אם הינך מבחין בתסמינים כלשהם של זיהום או תסמינים כגון חולשת שרירים, חולשה המתחילה בידיים ובכפות הרגליים אשר עולה מעלה לכיוון מרכז הגוף, דפיקות לב מהירות (פלפיטציה), רעד או היפראקטיביות, יידע את הרופא באופן מידי. אם הינך רגיש/ה למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על כך לרופא לפני נטילת התרופה.

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:

~~אם הינך נוטל/ת תרופה נוספת, או אם גמרת זה עתה הטיפול בתרופה אחרת, כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, עליך לדווח לרופא המטפל כדי למנוע סיכונים או אי יעילות הנובעים מתגובות בין תרופתיות. במיוחד, לגבי תרופות מהקבוצות הבאות:~~

(X) לא מומלץ ליטול אינטלנס ביחד עם התרופות הבאות:

שילוב של טיפרנביר וריטונביר, שילוב של פוסאמפרנביר וריטונביר ושילוב של אטזאנביר וריטונביר

- (X) לא מומלץ ליטול אינטלנס עם קרבמזפין, פנוברביטל ופניטואין (לטיפול באפילפסיה)
- (X) לא מומלץ ליטול אינטלנס עם ריפאמפיצין (ריפאמפין) ריפאבוטין, וריפאפנטין (לטיפול בזיהומים כגון שחפת)
- (X) לא מומלץ ליטול אינטלנס עם תכשירים אחרים ממשפחת ה NNRTI (אפאבירנז, נבירפין, דלברדין)
- (X) לא מומלץ ליטול אינטלנס עם תכשירים המכילים את הצמח St. John's Wort (היפריקום פרפורטום) (לטיפול בדיכאון).
- (X) יש להוועץ ברופא אם הינך נוטל אחת מתרופות אלו.
- (X) אם הינך נוטל אחת מהתרופות הבאות ביחד עם אינטלנס, תיתכן השפעה על פעילותן או פעילות אינטלנס. יש לדווח לרופא אם הנך נוטל אחת מהתרופות הבאות:
- (X) אמידורון, בפרידיל, דיגוקסין, דיזופירמיד, פלקאיניד, לידוקאין, מקסילטין, פרופאפנון או קינידין (לטיפול בבעיות בלב כגון קצב לב לא תקין).
- (X) וארפארין (להפחתת קרישיות הדם), רופאך יורה לך לבצע בדיקות דם.
- (X) פלוקונאזול, איטרקונאזול, קטוקונאזול או פוסאקונאזול או וריקונאזול (לטיפול בזיהומים פטרייתיים)
- (X) קלארטרומיצין (אנטיביוטיקה)
- (X) ארטמטר או לומפאנטרין (תרופות לטיפול במלריה)
- (X) דיאזפאם (לטיפול בהפרעות שינה ו/או בחרדה)
- (X) דקסאמתאזון (קורטיקוסטרואיד לטיפול במגוון מצבים כמו דלקת ותגובה אלרגית)
- (X) אטורווסטאטין, פלוואסטאטין, לוואסטאטין, פיטאוואסטאטין, רוזוואסטאטין או סימווסטאטין (להורדת רמת הכולסטרול בדם).
- (X) ציקלוספורין, סירולימוס או טקרולימוס (תרופות המדכאות את מערכת החיסון הניתנות בד"כ למניעת דחיית שתל)
- (X) סילנדאפיל, ווארדנאפיל או טדאלאפיל (לטיפול בבעיות זיקפה)
- (X) קלופידוגרל (תרופה למניעת היווצרות קרישי דם)
- (X) ברוב המקרים ניתן לשלב נטילת אינטלנס ותרופות אחרות נוגדות נגיף ה HIV המשתייכות לקבוצה אחרת. עם זאת חלק מהשילובים אינם מומלצים ובמקרים מסויימים יש צורך בהגברת הניטור ו/או שינוי במנת התרופה. אי לכך תמיד יש לדווח לרופא אילו תרופות נוגדות נגיף ה HIV אחרות אתה נוטל ולמלא אחרי הוראותיו בזהירות לגבי התרופות שניתן לשלבן.

שימוש בתרופה ומזון:

חשוב מאוד ליטול את התרופה לאחר הארוחה. נטילת התרופה על קיבה ריקה פוגעת בספיגתה ומצמצמת את הכמות הנספגת בחצי. **למידע נוסף ראה סעיף 3 "כיצד תשתמש בתרופה"**

הריון והנקה

~~אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול אם הינך בהריון או מתכננת להיות הריון.~~

יידעי באופן מיידי את רופאך במידה והינך בהריון.

אין ליטול תרופה זו אם הינך בהריון, אלא אם כן הורה זאת הרופא במפורש.

אין להניק אם הינך נוטלת את התרופה. לנשאיית נגיף ה-HIV אסור להניק מאחר וקיים סיכוי להדבקת התינוק בנגיף. היוועצי עם רופאך מהי הדרך הבטוחה ביותר להאכיל את תינוקך.

נהיגה ושימוש במכונות:

~~לא נערכו מחקרים לבדיקת השפעת התרופה על יכולת הנהיגה והפעלת מכונות מסוכנות, עם זאת יש לקחת~~

~~בחשבון תופעות לוואי אפשריות של התרופה לפני ביצוע פעולות כגון נהיגה והפעלת מכונות מסוכנות.~~

אין לנהוג או להפעיל מכונות מסוכנות אם הינך מרגיש רדום או מסוחרר לאחר נטילת התרופה.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה:

טבלית אינטלנס 100 מכילה ~~התרופה~~ ~~מכילה~~ לקטוז. בכל טבליה 160 מ"ג לקטוז מונוהידרט.

אם הנך סובל מאי סבילות לסוכרים כמו לקטוז, יש להוועץ ברופא לפני התחלת השימוש בתרופה.

3. כיצד תשתמש בתרופה

תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא.

עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח.

המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד.

~~מינון לפי הוראת הרופא בלבד.~~

~~יש ליטול את התרופה בדיוק לפי הנחיות הרופא. אם אינך בטוח, בדוק עם רופאך.~~

המנה המקובלת הינה ~~2 טבליות~~ 200 מ"ג פעמיים ביום.

אם הנך נוטל טבליות של 100 מ"ג:

בבוקר יש ליטול 2 טבליות אינטלנס 100 מ"ג לאחר הארוחה ובערב יש ליטול 2 טבליות אינטלנס 100 מ"ג לאחר הארוחה.

אם הנך נוטל טבליות של 200 מ"ג:

בבוקר יש ליטול טבליה אחת של אינטלנס 200 מ"ג לאחר הארוחה ובערב יש ליטול טבליה אחת של אינטלנס 200 מ"ג לאחר הארוחה

חשוב מאוד ליטול את התרופה לאחר הארוחה. נטילת התרופה על קיבה ריקה פוגעת בספיגתה ומצמצמת את הכמות הנספגת בחצי. יש להוועץ ברופא לגבי סוג המזון המתאים.

יש ליטול לבלוע את הטבליה בשלמותה עם כוס מים מלאה. אין ללעוס את הטבליה.

אין לחצות, ללעוס, לחצות או לכתוש את הטבליה.

אם אינך מסוגל לבלוע את הטבליה בשלמותה, ניתן לשים את הטבליה בכוס מים, לערבב היטב עד שהמים נראים חלביים ולשתותם מיד. יש לשטוף את הכוס עם מים מספר פעמים וכל פעם לשתות מים אלו בכדי לוודא שמלוא המנה נלקחה.

אין לעבור על המנה המומלצת.

(X) אם נטלת מעל המנה המומלצת, פנה מיד לרופא או לרוקח.

14. אופן השימוש:

(X) יש לבלוע את הטבליה בשלמותה. אין לחצות, ללעוס, לחצות או לכתוש את הטבליה.

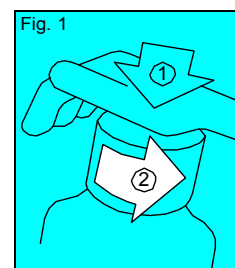
~~(X) חשוב ליטול את התרופה לאחר הארוחה. נטילת התרופה על קיבה ריקה פוגעת בספיגתה ומצמצמת את הכמות הנספגת בחצי. יש להוועץ ברופא לגבי סוג המזון המתאים.~~

~~(X) יש לבלוע את התרופה עם (X) כוס מים.~~

~~אם אינך מסוגל לבלוע את הטבליה בשלמותה, ניתן לשים את הטבליה בכוס מים, לערבב היטב עד שהמים נראים חלביים ולשתותם מיד. יש לשטוף את הכוס עם מים מספר פעמים וכל פעם לשתות מים אלו בכדי לוודא שמלוא המנה נלקחה.~~

(X) הוראות לפתיחת הבקבוק : לבקבוק פקק בטחון המונע פתיחה אקראית על ידי ילדים.

יש לפתוח את הבקבוק על ידי לחיצה על הפקק כלפי מטה תוך כדי סיבוב נגד כיוון השעון ולהסיר את הפקק.



(X) אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן הקצב ונזכרת עד 6 שעות מהמועד בו היית צריך ליטול את התרופה, יש ליטול מנה מיד כשנזכרת ותמיד לאחר הארוחה. אם עברו יותר מ 6 שעות מהמועד בו היית צריך ליטול את התרופה, יש לדלג על המנה שנשכחה ולהמשיך בנטילת המנה הבאה כרגיל. בשום אופן אין ליטול שתי מנות ביחד בכדי לפצות על מנה שנשכחה!

כיצד תוכל לסייע להצלחת הטיפול?

(X) עליך להשלים את הטיפול שהומלץ על ידי הרופא

(X) גם אם חל שיפור במצב בריאותך אין להפסיק הטיפול בתרופה או בתרופות אחרות נגדות נגיף ה HIV ללא התייעצות עם רופא. טיפול בנגיף ה HIV עשוי לשפר את תחושת החיוניות ואת איכות החיים, אך הפסקת הטיפול ללא אישור הרופא עלולה להגדיל את הסיכון להתפתחות עמידות הנגיף.

אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התוית והמנה בכל פעם שהינך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הינך זקוק להם.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

4. תופעות לוואי

~~בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע תופעות לוואי (X) כגון:~~

כמו בכל תרופה, השימוש באינטלנס עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

(X) תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת :

(X) נפוצ מאוד (דווחו ביותר ממשתמש אחד מתוך 10 משתמשים) פריחה בדרך כלל בדרגה קלה או בינונית. במקרים נדירים הפריחה יכולה להיות-מסכנת חיים-ולכן אם מתפתחת פריחה חשוב לדווח לרופא מיידית על מנת שיעץ לך כיצד לטפל בה והאם יש להפסיק טיפול בתרופה.

(X) תופעות לוואי האופייניות לשילוב תרופות נגדות נגיף ה HIV: יש לדווח לרופא אם הינך מבחין בשינוי בצורת הגוף או בכמות השומן בגוף. עליה במשקל, אובדן משקל או פיזור שונה מהרגיל של שומן הגוף עלול לקרות אם הנך נוטל שילוב של תרופות נגדות נגיף ה-HIV.

- יש לדווח לרופא מיידית אם הבחנת בתסמיני זיהום כלשהם. בחולים מסויימים במצב מתקדם של זיהום בנגיף ה HIV ובעלי עבר של זיהומים נלווים (opportunistic infection), סימנים ותסמינים של זיהום קודם יכולים לבוא לידי ביטוי מיד אחרי התחלת הטיפול נגד הנגיף. יתכן והתסמינים מופיעים בעקבות השיפור בתגובה החיסונית של הגוף ויכולתו להלחם בזיהומים שהיו קיימים בגוף ללא תסמינים בולטים.

בכל מקרה שבו הינך מרגישה תופעות לוואי שלא צוינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית עליך להתייעץ עם הרופא מייד.

(X) בנוסף לזיהומים הנלווים (opportunistic infections) בעיות אוטואימוניות (מצב המתרחש כאשר מערכת החיסון תוקפת רקמות גוף בריאות) עלולות גם להתרחש לאחר התחלת נטילת תרופות לטיפול ב-HIV. בעיות אוטואימוניות יכולות להופיע גם חודשים רבים לאחר התחלת הטיפול. אם הינך מבחין בתסמינים כלשהם של

זיהום או תסמינים כגון חולשת שרירים, חולשה המתחילה בידיים ובכפות הרגליים אשר עולה מעלה לכיוון מרכז הגוף, דפיקות לב מהירות (פלפיטציה), רעד או היפראקטיביות, יידע את הרופא באופן מיידי. תגובה אלרגיה חריפה המתבטאת בפריחה עם שלפוחיות על העור, התנפחות הפנים, השפתיים והפה קשיי נשימה ובליעה, חום. סימנים ותסמינים של בעיות בכבד כגון הצהבת העור ולובן העין, שתן כהה, צואה בהירה, בחילה והקאה, אובדן תאבון, כאב בבטן הימנית העליונה. -כאב, רגישות או חולשה של השרירים – אלה עלולים להיות סימנים של פירוק השרירים (rhabdomyolysis). עיפות חריפה, פצעים בפה, דלקת והתנפחות בעיניים.

~~תופעות לוואי נפוצות מאוד (דווחו ביותר ממשתמש אחד מתוך 10 משתמשים): פריחה בעור. הפריחה לרוב הינה בדרגת חומרה קלה עד בינונית. במקרים נדירים הפריחה עלולה להיות מסכנת חיים. על כן פנה לרופא מיידי באם מתפתחת פריחה. הרופא יעץ לך כיצד להתמודד עם הסימפטומים או האם יש להפסיק את נטילת התרופה.~~

~~תופעות לוואי נפוצות (דווחו באחד עד 10 משתמשים מתוך 100 משתמשים):~~

- (X) שינוי בערכי בדיקות הדם, לדוגמא: ספירת כדוריות אדומות נמוכה, ספירת טסיות דם נמוכה, רמות שומנים בדם גבוהות או בלתי תקינות, ערכי כולסטרול גבוהים, רמת סוכר גבוהה.
- (X) כאב ראש, דקירות או כאב בידיים או ברגליים, חוסר תחושה, נדודי שינה, חרדה, עייפות.
- (X) שלשול, בחילה, הקאות, צרבת, כאב בטן, דלקת בקיבה, גזים.
- (X) כשל כילייתי, לחץ דם גבוה, התקף לב, סוכרת.
- (X) שינוי בצורת הגוף או בכמות השומן בגוף
- (X) הזעת לילה

~~תופעות לוואי לא נפוצות (דווחו באחד עד 10 משתמשים מתוך 1000 משתמשים):~~

- כאב בחזה /לחץ בחזה, קצב לב לא סדיר
- אובדן תחושה בעור, נימנום, פרכוסים, אובדן זיכרון, התעלפות, הפרעה בעירנות, ישנוניות, רעד, שבץ
- טישטוש ראייה, סחרחורת
- קשיי נשימה
- נפיחות של הבטן, דלקת הלב, עצירות, יובש בפה, הקאה של דם, ניסיון להקיא ללא הצלחה, דלקת בפה, גרד, הזעה מוגברת, גרד, יובש בעור, התנפחות של הפנים ו/או הגרון.
- ירידה בתאבון
- איטיות בתנועה

~~תגובה אלרגית (רגישות יתר), תסמינים של זיהום (לדוגמא בלוטות לימפה מוגדלות וחום)~~

~~בעיות בכבד כגון דלקת של הכבד (הפטיטיס)~~

התנפחות שדיים בגברים

בעיות שינה, חלומות לא שגרתיים, בלבול, חוסר התמצאות, עצבנות.

שינוי בצורת הגוף הקשור לשינוי בפיזור השומן.

תופעות לוואי ששכיחותן לא ידועה (לא ניתן להעריכה מהמידע הקיים)

תגובות רגישות יתר חמורות המאופיינות בפריחה המלווה בחום ובדלקת של איבר כלשהו כגון הפטיטיס.

~~כאב, רגישות או חולשה של השרירים – אלה עלולים להיות סימנים של פירוק השרירים (rhabdomyolysis).~~

אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעות לוואי שלא הוזכרו בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

5. איך לאחסן את התרופה?

מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם ~~ומשדה ראיתם~~ של ילדים

ו/או תינוקות ועל ידי- כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.

~~אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לחדר מיון לבית חולים והבא אריזת~~

~~התרופה אתך. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מרופא!~~

~~גם לפי תנאי האריזה/אחסנה המומלצים, תרופות נשמרות לתקופה מוגבלת בלבד.~~

~~נא לשים לב לתאריך התפוגה של התכשיר! בכל מקרה של ספק, עליך להיוועץ ברוקח שסיפק לך את התרופה.~~

~~אין לאחסן תרופות שונות באותה אריזה.~~

~~תרופה זו נרשמה לך, לטיפול במחלתך. באנשים אחרים עלולה להזיק. אל תתן תרופה זו לקרוביך, שכניך~~

~~או מכריך.~~

אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp.date) המופיע על גבי האריזה/בקבוק/קרטון/תווית. תאריך

התפוקה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.

(X) יש לשמור הרחק מהשג ידם ומשדה ראיתם של ילדים.

(X) אין לאחסן מעל 30°C. יש לאחסן את הטבליות בבקבוק המקורי. יש לשמור את הבקבוק סגור היטב על

מנת להגן מלחות. הבקבוק מכיל 3 שקיות קטנות המכילות חומר סופח לחות ובכך מאפשרות לשמור על טבליות

יבשות. יש להשאיר את השקיות בכל עת בבקבוק. השקיות אינן מיועדות לאכילה.

לאחר פתיחת הבקבוק לראשונה, אין להשתמש בתרופה זו מעבר ל-2 חודשים

6. מידע נוסף

נוסף על החומר הפעיל התרופה מכילה גם:

מרכיבים בלתי פעילים:

Intelence 100: Hypromellose; microcrystalline cellulose; croscarmellose sodium; magnesium stearate; Colloidal anhydrous silica

Lactose monohydrate 160.0mg ובנוסף:

Intelence 200: Hypromellose; Colloidal anhydrous silica; croscarmellose sodium; magnesium stearate; Silicified microcrystalline Cellulose; microcrystalline cellulose.

אינטלנס 100 היינה טבליה אובאלית בצבע לבן - בז' עם הכיתוב T125 בצד אחד והכיתוב 100 בצד השני. בכל קופסא ישנו בקבוקון פלסטיק אחד המכיל 120 טבליות אינטלנס 100. בנוסף בתוך הבקבוקון ישנן 3 שקיות קטנות המכילות חומר סופח לחות ובכך מאפשרות לשמור על טבליות יבשות.

אינטלנס 200 הינה טבליה מוארכת, קמורה בקצותיה, בצבע לבן – בז', עם הכיתוב T200 בצד אחד. בקבוק הפלסטיק מכיל 60 טבליות אינטלנס 200. בנוסף בתוך הבקבוקון ישנן 3 שקיות קטנות המכילות חומר סופח לחות ובכך מאפשרות לשמור על טבליות יבשות.

בעל הרישום: ג"י סי הלת' קר בע"מ, קיבוץ שפיים 60990 ישראל
יצרן: יאנסן סילג, לטינה, איטליה

עלון זה נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות בתאריך: חודש/שנה

מס' רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות: **אינטלנס 100 141293178900**

אינטלנס 200: 33666

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה מנוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.

פורמט עלון זה נקבע ע"י משרד הבריאות ותוכנו נבדק ואושר על ידו

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INTELENCE™ 100 mg tablets.

INTELENCE™ 200 mg tablets.

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

INTELENCE™ 100 mg tablets:

Each tablet contains 100 mg of etravirine.

Excipient: Each tablet contains 160 mg lactose monohydrate.

For a full list of excipients, see section 6.1.

INTELENCE™ 200 mg tablets:

Each tablet contains 200 mg of etravirine.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

INTELENCE™ 100 mg tablets:

White to off-white, oval tablet, debossed with "T125" on one side and "100" on the other side

INTELENCE™ 200 mg tablets:

White to off-white, biconvex, oblong tablet debossed with "T200" on one side

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

INTELENCE, in combination with other antiretroviral medicinal products, is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in antiretroviral treatment-experienced adult patients, including those with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) resistance. Treatment history and, when available, resistance testing, should guide the use of INTELENCE. In patients who have experienced virological failure on an NNRTI- and nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitor (N[t]RTI)-containing regimen, INTELENCE is not recommended for use in combination with N(t)RTIs only.

4.2 Posology and method of administration

INTELENCE must always be given in combination with other antiretroviral medicinal products.

Adults

The recommended dose of INTELENCE is 200 mg (one 200 mg tablet or two 100 mg tablets) taken orally twice daily (b.i.d.), following a meal (see section 5.2). Patients should be instructed to swallow the tablet(s) as a whole with a liquid such as water. Patients who are unable to swallow the INTELENCE tablet(s) whole may disperse the tablet(s) in a glass of water. Once the tablet(s) is(are) dispersed, patients should stir the dispersion well, and drink it immediately. The glass should be rinsed with water several times, and each rinse completely swallowed to ensure the entire dose is consumed.

Children (less than 12 years of age) and adolescents (12 to 17 years of age)

Treatment with INTELENCE is not recommended in children and adolescents. The safety and efficacy of INTELENCE in these populations are under investigation (see section 5.2).

Elderly

Limited information is available in this population (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh score A or B). The pharmacokinetics of INTELENCE have not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score C) (see sections 4.4 and 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is required in patients with renal impairment (see sections 4.4 and 5.2).

If the patient misses a dose of INTELENCE within 6 hours of the time it is usually taken, the patient should be told to take INTELENCE following a meal as soon as possible and then take the next dose of INTELENCE at the regularly scheduled time. If a patient misses a dose of INTELENCE by more than 6 hours of the time it is usually taken, the patient should be told not to take the missed dose and simply resume the usual dosing schedule.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to etravirine or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients should be advised that current antiretroviral therapy does not cure HIV and has not been proven to prevent the transmission of HIV to others through blood or sexual contact. Appropriate precautions should continue to be employed.

Clinical studies are ongoing in HIV-1 infected children and adolescents (between the ages of 6 and 17 years, inclusive).

Severe Skin and Hypersensitivity Reactions

Severe, potentially life-threatening, and fatal skin reactions have been reported with INTELENCE; Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis have been rarely (< 0.1%) reported. Hypersensitivity reactions **including DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)** have also been reported and were characterized by rash, constitutional findings, and infrequently organ dysfunction, including hepatic failure (see section 4.8).

~~Most frequently, rash was mild to moderate, occurred in the second week of therapy and was infrequent after week 4. Rash was mostly self-limiting and generally resolved within 1-2 weeks on continued therapy (see section 4.8).~~

Discontinue INTELENCE immediately if signs or symptoms of severe skin reactions or hypersensitivity reactions develop (including, but not limited to, severe rash or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, hepatitis, eosinophilia). Clinical status including liver transaminases should be monitored and appropriate therapy initiated. Delay in stopping INTELENCE treatment after the onset of severe rash may result in a life-threatening reaction.

Rash

Rash has been reported with INTELENCE. Most frequently, rash was mild to moderate, occurred in the second week of therapy and was infrequent after week 4. Rash was mostly self-limiting and generally resolved within 1 to 2 weeks on continued therapy. The incidence of rash was higher in females (see section 4.8).

Elderly

Experience in geriatric patients is limited: In the Phase III trials, 6 patients aged 65 years or older and 53 patients aged 56-64 years received INTELENCE. The type and incidence of adverse events in patients > 55 years of age were similar to the ones in younger patients (see sections 4.2 and 5.2).

Patients with coexisting conditions

Liver disease

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh score A or B). The pharmacokinetics of INTELENCE have not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score C) (see sections 4.2 and 5.2).

Renal disease

Since the renal clearance of etravirine is negligible (< 1.2%), a decrease in total body clearance is not expected in patients with renal impairment. No special precautions or dose adjustments are required in patients with renal impairment. As etravirine is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by haemodialysis or peritoneal dialysis (see sections 4.2 and 5.2).

Fat redistribution

Combination antiretroviral therapy (CART) has been associated with redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV infected patients. The long-term consequences of these events are currently unknown. Knowledge about the mechanism is incomplete. A connection between visceral lipomatosis and PIs and lipodystrophy and nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) has been hypothesised. A higher risk of lipodystrophy has been associated with individual factors such as older age and with drug related factors such as longer duration of antiretroviral treatment and associated metabolic disturbances. Clinical examination should include evaluation for physical signs of fat redistribution (see section 4.8).

Immune reconstitution syndrome

In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of CART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first weeks or months of initiation of CART. Relevant examples are cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary (see section 4.8).

Autoimmune disorders such as Graves' disease have also been reported to occur in the setting of immune reactivation; however, the time to onset is more variable, and can occur many months after initiation of treatment (see section 4.8).

Interactions with medicinal products

For information on interactions with medicinal products see section 4.5.

Osteonecrosis

Although the etiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported particularly in patients with advanced HIV disease and/or long-term exposure to CART. Patients

should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Lactose intolerance and lactase deficiency

Each tablet of **intence 100 mg** contains 160 mg of lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal products that affect etravirine exposure

Etravirine is metabolised by cytochrome P450 (CYP) 3A, CYP2C9 and CYP2C19 followed by glucuronidation of the metabolites by uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UDPGT). Medicinal products that induce CYP3A, CYP2C9, or CYP2C19 may increase the clearance of etravirine resulting in lowered plasma concentrations of etravirine. Co-administration of INTELENCE and medicinal products that inhibit CYP3A, CYP2C9, or CYP2C19 may decrease the clearance of etravirine and may result in increased plasma concentrations of etravirine.

Medicinal products that are affected by the use of etravirine

Etravirine is a weak inducer of CYP3A. Co-administration of INTELENCE with medicinal products primarily metabolised by CYP3A may result in decreased plasma concentrations of such medicinal products, which could decrease or shorten their therapeutic effects. Etravirine is a weak inhibitor of CYP2C9 and CYP2C19. Etravirine is also a weak inhibitor of P-glycoprotein but not a substrate. Co-administration with medicinal products primarily metabolised by CYP2C9 or CYP2C19 or transported by P-glycoprotein may result in increased plasma concentrations of such medicinal products, which could increase or prolong their therapeutic effect or adverse events profile.

Known and theoretical interactions with selected antiretrovirals and non-antiretroviral medicinal products are listed in the tables below.

Interaction table*

Interactions between etravirine and co-administered medicinal products are listed in the tables below (increase is indicated as “↑”, decrease as “↓”, no change as “↔”, not done as “ND”, once daily as “q.d.”, once daily in the morning as “q.a.m.” and twice daily as “b.i.d.”).

Drug Interactions – Etravirine co-administered with antiretroviral medicinal products				
Co-administered Medicinal Product	Dose of Co-administered Medicinal Product (mg)	Medicinal Product Assessed	AUC	C_{min}
Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)				
NNRTIs (e.g., efavirenz, nevirapine, delavirdine, rilpivirine)	It is not recommended to co-administer INTELENCE with other NNRTIs.			
Nucleoside or Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs/N[t]RTIs)				
Didanosine	400 q.d.	didanosine	↔	ND
		etravirine	↔	↔

The combination of INTELENCE and didanosine can be used without dose adjustments. As didanosine is administered on an empty stomach, didanosine should be administered one hour before or two hours after INTELENCE (which should be administered following a meal).

Tenofovir disoproxil fumarate	300 q.d.	tenofovir etravirine	↔ ↓ 19%	↑ 19% ↓ 18%
The combination of INTELENCE and tenofovir disoproxil fumarate can be used without dose adjustments.				
Other NRTIs	Based on the primarily renal elimination route for other NRTIs (e.g., abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine and zidovudine), no drug interactions are expected between these medicinal products and INTELENCE.			
HIV Protease Inhibitors (PIs) - Unboosted (i.e., without co-administration of low dose ritonavir)				
Atazanavir, unboosted	400 q.d.	atazanavir etravirine	↓ 17% ↑ 50%	↓ 47% ↑ 58%
It is not recommended to co-administer unboosted atazanavir and INTELENCE.				
Ritonavir	Concomitant use of INTELENCE with full-dose ritonavir (600 mg b.i.d.) may cause a significant decrease in the plasma concentration of etravirine. This may result in loss of therapeutic effect of INTELENCE. It is not recommended to co-administer full-dose ritonavir (600 mg b.i.d.) with INTELENCE.			
Nelfinavir	Concomitant use of INTELENCE with nelfinavir may cause an increase in the plasma concentrations of nelfinavir.			
Fosamprenavir, unboosted	Concomitant use of INTELENCE with unboosted fosamprenavir may cause an increase in the plasma concentrations of amprenavir.			
Other unboosted PIs	It is not recommended to co-administer INTELENCE with other unboosted PIs (including indinavir and saquinavir).			
HIV Protease Inhibitors (PIs) - Boosted (with low dose ritonavir)				
Tipranavir/ritonavir	500/200 b.i.d.	tipranavir etravirine	↑ 18% ↓ 76%	↑ 24% ↓ 82%
It is not recommended to co-administer tipranavir/ritonavir and INTELENCE.				
Fosamprenavir/ ritonavir	700/100 b.i.d.	amprenavir etravirine	↑ 69% ↔	↑ 77% ↔
Amprenavir and fosamprenavir/ritonavir may require dose adjustment when co-administered with INTELENCE.				
Atazanavir/ritonavir	300/100 q.d.	atazanavir etravirine	↓ 14% ↑ 30%	↓ 38% ↑ 26%
The combination of INTELENCE and atazanavir/ritonavir can be used without dose adjustments.				
Darunavir/ritonavir	600/100 b.i.d.	darunavir etravirine	↔ ↓ 37%	↔ ↓ 49%
The combination of INTELENCE and darunavir/ritonavir can be used without dose adjustments.				
Lopinavir/ritonavir (soft-gel capsule)	400/100 b.i.d.	lopinavir etravirine	↓ 20% ↑ 17%	↓ 8% ↑ 23%

The combination of INTELENCE and lopinavir/ritonavir (soft-gel capsule) can be used without dose adjustments.				
Lopinavir/ritonavir (melt extrusion tablet)	400/100 b.i.d.	lopinavir etravirine	↔ ↓ 35%	↓ 20% ↓ 45%
The combination of INTELENCE and lopinavir/ritonavir (melt extrusion tablet) can be used without dose adjustments.				
Saquinavir/ritonavir (soft-gel capsule)	1000/100 b.i.d.	saquinavir etravirine	↔ ↓ 33%	↓ 20% ↓ 29%
The combination of INTELENCE and saquinavir/ritonavir can be used without dose adjustments.				
Dual boosted HIV Protease Inhibitors				
Lopinavir/saquinavir/ritonavir	400/800-1000/100 b.i.d.	lopinavir saquinavir etravirine	↓ 18% ↓ 13% ↔	↓ 24% ↓ 13% ↔
The combination of INTELENCE and lopinavir/saquinavir/ritonavir can be used without dose adjustments.				
CCR5 Antagonists				
Maraviroc	300 b.i.d.	maraviroc etravirine	↓ 53% ↔	↓ 39% ↔
Concomitant use of INTELENCE with maraviroc may cause a significant decrease in the plasma concentration of maraviroc. When INTELENCE is co-administered with maraviroc in the absence of a potent CYP3A inhibitor (e.g., a boosted PI), the recommended dose of maraviroc is 600 mg b.i.d. No dose adjustment for INTELENCE is needed.				
Maraviroc/darunavir/ritonavir	150/600/100 b.i.d.	maraviroc etravirine	↑ 3.1-fold* ↔	↑ 5.3-fold* ↔
When INTELENCE is co-administered with maraviroc in the presence of a potent CYP3A inhibitor (e.g., a boosted PI), refer to the applicable prescribing information of maraviroc for the recommended dose, treating INTELENCE as a CYP3A inducer (such as efavirenz). No dose adjustment for INTELENCE is needed. * compared to maraviroc 150 mg b.i.d.				
Fusion Inhibitors				
Enfuvirtide	90 b.i.d.	enfuvirtide etravirine*	ND ↔	ND ↔
No interaction is expected for either INTELENCE or enfuvirtide when co-administered. * based on population pharmacokinetic analysis				
Integrase Strand Transfer Inhibitors				
Elvitegravir/ritonavir	150/100 q.d.	elvitegravir ritonavir etravirine	↔ ↔ ↔	ND ND ND
The combination of INTELENCE and elvitegravir/ritonavir can be used without dose adjustments.				
Raltegravir	400 b.i.d.	raltegravir etravirine	↓ 10% ↔	↓ 34% ↔

The combination of INTELENCE and raltegravir can be used without dose adjustments.

Drug Interactions – Etravirine co-administered with non-antiretroviral medicinal products				
Co-administered Medicinal Product	Dose of Co-administered Medicinal Product (mg)	Medicinal Product Assessed	AUC	C_{min}
Antiarrhythmics				
Digoxin	0.5 mg single dose	digoxin etravirine	↑ 18% ↔	ND ↔
The combination of INTELENCE and digoxin can be used without dose adjustments. It is recommended that digoxin levels be monitored when digoxin is combined with INTELENCE.				
Amiodarone Bepridil Disopyramide Flecainide Lidocaine (systemic) Mexiletine Propafenone Quinidine	Concentrations of these antiarrhythmics may be decreased when co-administered with INTELENCE. Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring, if available, is recommended for antiarrhythmics when co-administered with INTELENCE.			
Anticoagulants				
Warfarin	Warfarin concentrations may be affected when co-administered with INTELENCE. It is recommended that the international normalised ratio (INR) be monitored when warfarin is combined with INTELENCE.			
Anticonvulsants				
Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin	Carbamazepine, phenobarbital and phenytoin are inducers of CYP450 enzymes. INTELENCE should not be used in combination with carbamazepine, phenobarbital, or phenytoin as co-administration may cause significant decreases in etravirine plasma concentrations. This may result in loss of therapeutic effect of INTELENCE.			
Antifungals				
Fluconazole	200 q.a.m.	fluconazole etravirine	↔ ↑ 86%	↔ ↑ 109%
The incidence of adverse events was similar in patients coadministering fluconazole and INTELENCE or placebo in the Phase III trials. The combination of INTELENCE and fluconazole can be used without dose adjustments.				
Voriconazole	200 b.i.d.	voriconazole etravirine	↑ 14% ↑ 36%	↑ 23% ↑ 52%
The combination of INTELENCE and voriconazole can be used without dose adjustments.				

Itraconazole Ketoconazole Posaconazole	Posaconazole, a potent inhibitor of CYP3A, may increase plasma concentrations of etravirine. Itraconazole and ketoconazole are potent inhibitors as well as substrates of CYP3A. Concomitant systemic use of itraconazole or ketoconazole and INTELENCE may increase plasma concentrations of etravirine. Simultaneously, plasma concentrations of itraconazole or ketoconazole may be decreased by INTELENCE. The combination of INTELENCE and these antifungals can be used without dose adjustments.			
Antiinfectives				
Azithromycin	Based on the renal elimination pathway of azithromycin, no drug interactions are expected between azithromycin and INTELENCE.			
Clarithromycin	500 b.i.d.	clarithromycin 14-hydroxy- clarithromycin etravirine	↓ 39% ↑ 21% ↑ 42%	↓ 53% ↔ ↑ 46%
Clarithromycin exposure was decreased by etravirine; however, concentrations of the active metabolite, 14-hydroxy-clarithromycin, were increased. Because 14-hydroxy-clarithromycin has reduced activity against <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC), overall activity against this pathogen may be altered; therefore, alternatives to clarithromycin, such as azithromycin, should be considered for the treatment of MAC.				
Antimalarials				
Artemether/Lumefantrine ⁱ	80/480 mg, 6 doses at 0, 8, 24, 36, 48, and 60 hours	artemether dihydroartemisinin lumefantrine etravirine	↓ 38% ↓ 15% ↓ 13% ↔	↓ 18% ↓ 17% ↔ ↔
No dose adjustment is needed for INTELENCE. Caution is warranted when co-administering INTELENCE and artemether/lumefantrine as it is unknown whether the decrease in exposure of artemether or its active metabolite, dihydroartemisinin, could result in decreased antimalarial efficacy.				
Antimycobacterials				
Rifampicin/Rifampin Rifapentine	Rifampicin and rifapentine are potent inducers of CYP450 enzymes. INTELENCE should not be used in combination with rifampicin or rifapentine as co-administration may cause significant decreases in etravirine plasma concentrations. This may result in loss of therapeutic effect of INTELENCE.			
Rifabutin	300 q.d.	rifabutin 25- <i>O</i> - desacetylrifabutin etravirine	↓ 17% ↓ 17% ↓ 37%	↓ 24% ↓ 22% ↓ 35%

If INTELENCE is not co-administered with a boosted protease inhibitor, then INTELENCE and rifabutin can be used without dose adjustments. If INTELENCE is co-administered with boosted darunavir, lopinavir or saquinavir, then the combination with rifabutin should be used with caution due to the potential for significant reductions in etravirine exposure. When INTELENCE is co-administered with rifabutin and a boosted protease inhibitor, the recommended dose of rifabutin is determined by the prescribing information for the boosted protease inhibitor component of the regimen.

Benzodiazepines				
Diazepam	Concomitant use of INTELENCE with diazepam may increase plasma concentrations of diazepam.			
Corticosteroids				
Dexamethasone (systemic)	Systemic dexamethasone induces CYP3A and can decrease etravirine plasma concentrations. This may result in loss of therapeutic effect of INTELENCE. Systemic dexamethasone should be used with caution or alternatives should be considered, particularly for long-term use.			
Estrogen-based Contraceptives				
Ethinylestradiol	0.035 q.d.	ethinylestradiol	↑ 22%	↔
Norethindrone	1 q.d.	norethindrone	↔	↓ 22%
		etravirine	↔	↔
The combination of estrogen- and/or progesterone-based contraceptives and INTELENCE can be used without dose adjustment.				
Hepatitis C Virus (HCV) Direct-Acting Antivirals				
Ribavirin	Based on the renal elimination pathway of ribavirin, no drug interactions are expected between ribavirin and INTELENCE.			
Telaprevir	750 mg q8h	telaprevir	↓ 16%	↓ 25%
		etravirine	↔	↔
The combination of INTELENCE and telaprevir can be used without dose adjustments.				
Herbal Products				
St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	INTELENCE should not be used concomitantly with products containing St John's wort because co-administration may cause significant decreases in etravirine plasma concentrations. This may result in loss of therapeutic effect of INTELENCE.			
HMG Co-A Reductase Inhibitors				
Atorvastatin	40 q.d.	atorvastatin	↓ 37%	ND
		2-hydroxy-atorvastatin	↑ 27%	ND
		etravirine	↔	↔
Dose adjustment of atorvastatin may be necessary to tailor the clinical response when combined with INTELENCE.				

Fluvastatin Lovastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin	No interaction between pravastatin and INTELENCE is expected. Lovastatin, rosuvastatin and simvastatin are CYP3A substrates and co-administration with INTELENCE may result in lower plasma concentrations of the HMG Co-A reductase inhibitor. Fluvastatin, rosuvastatin and, to a lesser extent, pitavastatin are metabolised by CYP2C9 and co-administration with INTELENCE may result in higher plasma concentrations of the HMG Co-A reductase inhibitor. Dose adjustments for these HMG Co-A reductase inhibitors may be necessary.			
H₂-Receptor Antagonists				
Ranitidine	150 b.i.d.	etravirine	↓ 14%	ND
INTELENCE can be co-administered with H ₂ -receptor antagonists without dose adjustments.				
Immunosuppressants				
Cyclosporine Sirolimus Tacrolimus	Co-administration with systemic immunosuppressants should be done with caution because plasma concentrations of cyclosporine, sirolimus, or tacrolimus may be affected when co-administered with INTELENCE.			
Narcotic Analgesics				
Methadone	individual dose ranging from 60 to 130 mg/day	R(-) methadone S(+) methadone etravirine	↔ ↔ ↔	↔ ↔ ↔
No changes in methadone dosage were required based on clinical status during or after the period of INTELENCE co-administration.				
Phosphodiesterase, type 5 (PDE-5) inhibitors				
Sildenafil Vardenafil Tadalafil	50 mg single dose	sildenafil N-desmethyl- sildenafil	↓ 57% ↓ 41%	ND ND
Concomitant use of PDE-5 inhibitors with INTELENCE may require dose adjustment of the PDE-5 inhibitor to attain the desired clinical effect.				
Platelet Aggregation Inhibitors				
Clopidogrel	Activation of clopidogrel to its active metabolite may be decreased when clopidogrel is co-administered with INTELENCE. Alternatives to clopidogrel should be considered.			
Proton Pump Inhibitors				
Omeprazole	40 q.d.	etravirine	↑ 41%	ND
INTELENCE can be co-administered with proton pump inhibitors without dose adjustments.				
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)				
Paroxetine	20 q.d.	paroxetine etravirine	↔ ↔	↓ 13% ↔
INTELENCE can be co-administered with paroxetine without dose adjustments.				
* In drug-drug interaction studies, different formulations and/or doses of INTELENCE were used which led to similar exposures and, therefore, interactions relevant for one formulation are relevant for the other.				

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies with etravirine in pregnant women. Studies in animals have not shown evidence of developmental toxicity or effect on reproductive function and fertility (see section 5.3).

INTELENCE should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk.

Lactation

It is not known whether etravirine is excreted in human milk. Because of both the potential for HIV transmission and the potential for adverse events in nursing infants, mothers should be instructed not to breastfeed if they are receiving INTELENCE.

Fertility

No human data on the effect of etravirine on fertility are available. In rats, there was no effect on mating or fertility with INTELENCE treatment (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of INTELENCE on the ability to drive or operate machines have been performed. There is no evidence that INTELENCE may alter the patient's ability to drive and operate machines, however, the adverse drug reaction profile of INTELENCE should be taken into account (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Adverse Drug Reactions from Clinical Trials

The safety assessment is based on all data from 1203 patients in the Phase III placebo-controlled trials DUET-1 and DUET-2 in antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected adult patients, 599 of whom received INTELENCE (200 mg b.i.d.) (see section 5.1). In these pooled trials, the median exposure for patients in the INTELENCE arm and placebo arm was 52.3 and 51.0 weeks, respectively.

The most frequently reported adverse drug reactions (ADRs) ($\geq 5\%$) that were at least grade 2 in severity were rash (10.0% in the INTELENCE arm and 3.5% in the placebo arm), diarrhoea (7.0% in the INTELENCE arm and 11.3% in the placebo arm), hypertriglyceridaemia (6.3% in the INTELENCE arm and 4.3% in the placebo arm) and nausea (5.2% in the INTELENCE arm and 4.8% in the placebo arm) (see table below).

The majority of the ADRs reported during treatment with INTELENCE were grade 1 to 2 in severity. Grade 3 or 4 ADRs were reported in 22.2% and 17.2% of the INTELENCE and placebo treated patients, respectively. The most commonly reported grade 3 or 4 ADRs were hypertriglyceridaemia (4.2% in the INTELENCE arm and 2.3% in the placebo arm), hypercholesterolaemia (2.2% in the INTELENCE arm and 2.3% in the placebo arm), renal failure (2.0% in the INTELENCE arm and 1.2% in the placebo arm) and anaemia (1.7% in the INTELENCE arm and 1.3% in the placebo arm). For treatment emergent clinical laboratory abnormalities (grade 3 or 4) reported in greater than or equal to 2% of INTELENCE treated patients, see table "Treatment Emergent Laboratory Abnormalities". All other grade 3 and/or 4 ADRs were reported in less than 1.5% of the INTELENCE treated patients. 5.2% of patients in the INTELENCE arm discontinued treatment due to ADRs compared to 2.6% of patients in the placebo arm. The most common ADR leading to discontinuation was rash (2.2% in the INTELENCE arm versus 0% in the placebo arm).

Rash was most frequently mild to moderate, generally macular to maculopapular or erythematous, mostly occurred in the second week of therapy and was infrequent after week 4. Rash was mostly self-limiting and generally resolved within 1-2 weeks on continued therapy (see section 4.4). The incidence of rash was higher in women compared to men in the INTELENCE arm in the DUET trials (rash \geq Grade 2 was reported in 9/60 [15.0%] women versus 51/539 [9.5%] men; discontinuations due to rash were reported in 3/60 [5.0%] women versus 10/539 [1.9%] men) (see section 4.4). ~~In the larger Phase IIb/III database (N=1223), no gender difference was seen. There was no gender difference in severity or treatment discontinuation due to rash.~~ In patients with a history of NNRTI-related rash, there was no apparent increased risk for the development of INTELENCE-related rash compared to patients without a history of NNRTI-related rash.

ADRs of moderate intensity or greater (\geq grade 2) and reported in \geq 1% of patients treated with INTELENCE are summarised in the table below. The ADRs are listed by system organ class (SOC) and frequency. Laboratory abnormalities considered ADRs are included in a table below (see Treatment Emergent Grade 3 to 4 Laboratory Abnormalities Reported in \geq 2% of Patients).

ADRs of moderate intensity or greater (\geq grade 2) and reported in \geq 1% of adult patients treated with INTELENCE		
DUET-1 and DUET-2 Trials		
System Organ Class (SOC) Adverse Drug Reaction	INTELENCE + BR N=599	Placebo + BR N=604
Cardiac disorders		
Myocardial infarction	1.3%	0.3%
Blood and lymphatic system disorders		
Anaemia	4.0%	3.8%
Thrombocytopaenia	1.3%	1.5%
Nervous system disorders		
Peripheral neuropathy	3.8%	2.0%
Headache	3.0%	4.5%
Gastrointestinal disorders		
Diarrhoea	7.0%	11.3%
Nausea	5.2%	4.8%
Abdominal pain	3.5%	3.1%
Vomiting	2.8%	2.8%
Gastroesophageal reflux disease	1.8%	1.0%
Flatulence	1.5%	1.0%
Gastritis	1.5%	1.0%
Renal and urinary disorders		
Renal failure	2.7%	2.0%
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash	10.0%	3.5%
Lipohypertrophy	1.0%	0.3%
Night sweats	1.0%	1.0%
Metabolism and nutrition disorders		
Hypertriglyceridaemia	6.3%	4.3%
Hypercholesterolaemia	4.3%	3.6%
Hyperlipidaemia	2.5%	1.3%
Hyperglycaemia	1.5%	0.7%
Diabetes mellitus	1.3%	0.2%

Vascular disorders		
Hypertension	3.2%	2.5%
General disorders and administration site conditions		
Fatigue	3.5%	4.6%
Psychiatric disorders		
Insomnia	2.7%	2.8%
Anxiety	1.7%	2.6%

Treatment emergent ADRs of moderate intensity or greater (\geq grade 2) and occurring in less than 1% of patients receiving INTELENCE were:

- cardiac disorders: angina pectoris, atrial fibrillation
- nervous system disorders: paraesthesia, somnolence, convulsion, hypoaesthesia, amnesia, syncope, disturbance in attention, hypersomnia, tremor
- eye disorders: blurred vision
- ear and labyrinth disorders: vertigo
- respiratory, thoracic and mediastinal disorders: exertional dyspnoea, bronchospasm
- gastrointestinal disorders: abdominal distension, pancreatitis, constipation, dry mouth, haematemesis, retching, stomatitis
- skin and subcutaneous tissue disorders: prurigo, hyperhidrosis, dry skin, swelling face
- metabolism and nutrition disorders: anorexia, dyslipidaemia
- general disorders and administration site conditions: sluggishness
- immune system disorders: drug hypersensitivity, immune reconstitution syndrome
- hepatobiliary disorders: hepatomegaly, cytolytic hepatitis, hepatic steatosis, hepatitis
- reproductive system and breast disorders: gynaecomastia
- psychiatric disorders: sleep disorders, abnormal dreams, confusional state, disorientation, nervousness, nightmares

Additional ADRs of at least moderate intensity observed in other trials were acquired lipodystrophy, angioneurotic edema, erythema multiforme and haemorrhagic stroke, each reported in no more than 0.5% of patients. Stevens-Johnson Syndrome (rare; $< 0.1\%$) and toxic epidermal necrolysis (very rare; $< 0.01\%$) have been reported during clinical development with INTELENCE.

Laboratory abnormalities

Treatment emergent clinical laboratory abnormalities (grade 3 or 4), considered ADRs, reported in $\geq 2\%$ of INTELENCE treated patients are shown in the table below.

Treatment emergent grade 3 to 4 laboratory abnormalities reported in $\geq 2\%$ of patients			
Pooled DUET-1 and DUET-2 Trials			
Laboratory Parameter Preferred Term, n (%)	DAIDS Toxicity Range	INTELENCE + BR N=599	Placebo + BR N=604
GENERAL BIOCHEMISTRY			
Pancreatic Amylase		53 (8.9)	57 (9.4)
grade 3	> 2-5 x ULN	44 (7.4)	51 (8.4)
grade 4	> 5 x ULN	9 (1.5)	6 (1.0)
Creatinine		12 (2.0)	10 (1.7)
grade 3	> 1.9-3.4 x ULN	12 (2.0)	9 (1.5)
grade 4	> 3.4 x ULN	0 (0)	1 (0.2)
Lipase		20 (3.4)	16 (2.6)

grade 3	> 3-5 x ULN	12 (2.0)	13 (2.2)
grade 4	> 5 x ULN	8 (1.3)	3 (0.5)
GENERAL HEMATOLOGY			
White blood cell count		12 (2.0)	26 (4.3)
grade 3	1.0-1.499 giga/l 1,000-1,499/mm ³	6 (1.0)	22 (3.6)
grade 4	< 1.0 giga/l < 1,000/mm ³	6 (1.0)	4 (0.7)
HEMATOLOGY DIFFERENTIAL COUNTS			
Neutrophils		30 (5.1)	45 (7.5)
grade 3	0.5-0.749 giga/l 500-749/mm ³	21 (3.5)	26 (4.3)
grade 4	< 0.5 giga/l < 500/mm ³	9 (1.5)	19 (3.1)
LIPIDS AND GLUCOSE			
Total cholesterol		48 (8.1)	32 (5.3)
grade 3	> 7.77 mmol/l > 300 mg/dl	48 (8.1)	32 (5.3)
Low density lipoprotein		42 (7.2)	39 (6.6)
grade 3	> 4.9 mmol/l > 190 mg/dl	42 (7.2)	39 (6.6)
Triglycerides		55 (9.2)	35 (5.8)
grade 3	8.49-13.56 mmol/l 751 - 1200 mg/dl	34 (5.7)	24 (4.0)
grade 4	> 13.56 mmol/l > 1200 mg/dl	21 (3.5)	11 (1.8)
Elevated Glucose Levels		21 (3.5)	14 (2.3)
grade 3	13.89-27.75 mmol/l 251-500 mg/dl	21 (3.5)	13 (2.2)
grade 4	> 27.75 mmol/l > 500 mg/dl	0 (0)	1 (0.2)
HEPATIC PARAMETERS			
Alanine amino transferase		22 (3.7)	12 (2.0)
grade 3	5.1-10 x ULN	16 (2.7)	10 (1.7)
grade 4	> 10 x ULN	6 (1.0)	2 (0.3)
Aspartate amino transferase		19 (3.2)	12 (2.0)
grade 3	5.1-10 x ULN	16 (2.7)	10 (1.7)
grade 4	> 10 x ULN	3 (0.5)	2 (0.3)

ULN=Upper Limit of Normal

Lipodystrophy

Combination antiretroviral therapy has been associated with redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV infected patients, including loss of peripheral and facial subcutaneous fat, increased intra-abdominal and visceral fat, breast hypertrophy and dorsocervical fat accumulation (buffalo hump) (see section 4.4).

Immune Reconstitution Syndrome

In HIV infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise (immune reconstitution syndrome). **Autoimmune disorders such as Graves' disease have also been reported in the context of Immune Reconstitution syndrome, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment.** (see section 4.4).

Osteonecrosis

Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long-term exposure to combination antiretroviral therapy. The frequency of this is unknown (see section 4.4).

Additional information on special populations

Patients co-infected with hepatitis B and/or hepatitis C virus

Among co-infected patients (n=139) in the pooled analysis for DUET-1 and DUET-2, grade 3 or 4 elevations in AST developed in 9.7% of the 72 patients in the INTELENCE arm and in 6.0% of the 67 patients in the placebo arm and grade 3 or 4 elevations in ALT developed in 11.1% of patients in the INTELENCE arm and in 7.5% of patients in the placebo arm. Among co-infected patients, 1.4% of those treated with INTELENCE and 3.0% in the placebo arm discontinued because of liver or biliary system disorders. Standard clinical monitoring of patients with chronic hepatitis is considered adequate.

Adverse Drug Reactions Identified During Postmarketing Experience with INTELENCE

Immune system disorders

Hypersensitivity reactions **including DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)** have been reported and were characterized by rash, constitutional findings, and infrequently organ dysfunction, including hepatic failure (see section 4.4).

Musculoskeletal and connective tissue disorders

rhabdomyolysis

4.9 Overdose

There is no specific antidote for overdose with INTELENCE. Human experience of overdose with INTELENCE is limited. Treatment of overdose with INTELENCE consists of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. If indicated, elimination of unabsorbed active substance is to be achieved by emesis or gastric lavage. Administration of activated charcoal may also be used to aid in removal of unabsorbed active substance. Since etravirine is highly protein bound, dialysis is unlikely to result in significant removal of the active substance.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group and ATC code

Pharmacotherapeutic group: NNRTI (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor), ATC code: not yet assigned.

Mechanism of action

Etravirine is an NNRTI of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). Etravirine binds directly to reverse transcriptase (RT) and blocks the RNA-dependent and DNA-dependent DNA polymerase activities by causing a disruption of the enzyme's catalytic site. Etravirine can bind in at least 2 conformationally distinct modes. Within a given binding mode, torsional flexibility of etravirine permits access to numerous conformational variants, while the compact design of etravirine permits significant repositioning and reorientation (translation and rotation) within the pocket. Etravirine does not inhibit the human DNA polymerases α , β and γ .

Antiviral activity *in vitro*

Etravirine exhibits activity against laboratory strains and clinical isolates of wild type HIV-1 in acutely infected T-cell lines, human peripheral blood mononuclear cells and human monocytes/macrophages with median EC₅₀ values ranging from 0.9 to 5.5 nM (i.e., 0.4 to 2.4 ng/ml).

Etravirine demonstrates antiviral activity *in vitro* against a broad panel of HIV-1 group M (subtype A, B, C, D, E, F, G) and group O primary isolates with EC₅₀ values ranging from 0.7 to 21.7 nM. These EC₅₀ values are well below the 50% cellular toxicity concentration range of 15 to > 100 µM. The EC₅₀ value of etravirine for HIV-1 increases by a median factor of 5.8 in the presence of human serum.

No antagonism is observed between etravirine and any of the studied antiretrovirals. Etravirine shows additive antiviral activity in combination with the PIs amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, tipranavir and saquinavir; the N(t)RTIs zalcitabine, didanosine, stavudine, abacavir and tenofovir; the NNRTIs efavirenz, delavirdine and nevirapine; the fusion inhibitor enfuvirtide; the integrase strand transfer inhibitor raltegravir and the CCR5 antagonist maraviroc. Etravirine shows additive to synergistic antiviral activity in combination with the NRTIs emtricitabine, lamivudine and zidovudine.

Resistance

In a panel of 65 HIV-1 strains with a single amino acid substitution at RT positions associated with NNRTI resistance, including the most commonly found K103N and Y181C, etravirine shows potent antiviral activity against 56 of these strains. The amino acid substitutions, which led to the highest resistance to etravirine in cell culture are Y181I (13-fold change in EC₅₀ value) and Y181V (17-fold change in EC₅₀ value). The antiviral activity of etravirine in cell culture against 24 HIV-1 strains with multiple amino acid substitutions associated with resistance to N(t)RTIs and/or PIs is comparable to that observed against wild type HIV-1.

In vitro selection of etravirine resistant strains originating from wild type HIV-1 of different origins and subtypes as well as NNRTI resistant HIV-1 was performed at high and low virus inoculum. At high virus inoculum, emergence of resistant strains from wild type HIV-1 was delayed or prevented at concentrations of 40 nM or 200 nM. The same was observed with resistant strains harbouring the single NNRTI resistance-associated mutations K103N and Y181C. Regardless of the experimental design and the original HIV-1 strain, development of resistance against etravirine typically required multiple mutations in the RT of which the following were observed most frequently: L100I, E138K, E138G, V179I, Y181C and M230I.

In the Phase III trials DUET-1 and DUET-2, mutations that developed most commonly in patients with virologic failure to the INTELENCE-containing regimen were V179F, V179I, and Y181C which usually emerged in a background of multiple other NNRTI resistance-associated mutations (RAMs). In all the trials conducted with INTELENCE in HIV-1 infected patients, the following mutations emerged most commonly: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C and H221Y.

Cross-resistance

Limited cross-resistance between etravirine and efavirenz was observed *in vitro* in 3 of the 65 site directed HIV-1 mutant strains containing an NNRTI resistance associated mutation. For the other strains, the amino acid positions associated with decreased susceptibility to etravirine and efavirenz were different. Etravirine retains an EC₅₀ value < 10 nM against 83% of 6171 clinical isolates resistant to delavirdine, efavirenz and/or nevirapine. The treatment of patients with delavirdine, efavirenz or nevirapine following virologic failure of an etravirine-containing regimen is not recommended.

Clinical experience

Treatment-experienced patients

The evidence of efficacy of INTELENCE is based on the analyses of 48-week data from 2 ongoing, randomised, double-blinded, placebo-controlled, Phase III trials DUET-1 and DUET-2. These trials were identical in design and similar efficacy for INTELENCE was seen in each trial. The results below are pooled data from the two trials.

Treatment-experienced HIV-1 infected patients who had plasma HIV-1 RNA > 5000 copies/ml and had 1 or more NNRTI resistance-associated mutations at screening or from prior genotypic analysis (i.e., archived resistance) were enrolled. These patients also had 3 or more of the following primary PI mutations: D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S or L90M at screening and were on a stable antiretroviral regimen for at least 8 weeks. Randomisation was stratified by the intended use of enfuvirtide (ENF) in the background regimen (BR), previous use of darunavir/ritonavir and screening viral load. This analysis included 612 patients in DUET-1 and 591 patients in DUET-2 who had completed 48 weeks of treatment or discontinued earlier.

At 48 weeks, the virologic response rate was evaluated in patients receiving INTELENCE (200 mg b.i.d.) in addition to a BR versus patients receiving placebo in addition to a BR. The BR consisted of darunavir/ritonavir 600/100 mg b.i.d. and at least 2 other investigator-selected antiretroviral agents (N[t]RTIs with or without ENF). 45.6% of patients in the INTELENCE arm and 46.9% of patients in the placebo arm used ENF in the underlying antiretroviral therapy. 25.5% of patients in the INTELENCE arm used ENF for the first time (*de novo*), compared with 26.5% of patients in the placebo arm. 20.0% of patients in the INTELENCE arm re-used ENF, compared with 20.4% of patients in the placebo arm. Virologic response was defined as achieving a confirmed undetectable viral load (<50 HIV-1 RNA copies/ml).

The table below shows the efficacy results at 48 weeks for patients in the INTELENCE arm and patients in the placebo arm from the pooled DUET-1 and DUET-2 trials.

	DUET-1 and DUET-2 pooled data		
<i>Baseline characteristics</i>			
Median plasma HIV-1 RNA	4.8 log ₁₀ copies/ml		
Median CD4 cell count	99 x 10 ⁶ cells/l		
<i>Outcomes</i>	INTELENCE + BR N=599	Placebo + BR N=604	Treatment difference (95% CI)
Confirmed Undetectable Viral Load (< 50 HIV-1 RNA copies/ml) ¹ n (%)	363 (60.6%)	240 (39.7%)	20.9% (15.3%; 26.4%) ⁴
< 400 HIV-1 RNA copies/ml ¹ n (%)	428 (71.5%)	286 (47.4%)	24.1% (18.7%; 29.5%) ⁴
HIV-1 RNA log ₁₀ mean decrease from baseline (log ₁₀ copies/ml) ²	-2.25	-1.49	-0.64 (-0.82; -0.46) ³
CD4 cell count mean increase from baseline (x 10 ⁶ /l) ²	98.2	72.9	24.4 (10.4; 38.5) ³
Any AIDS defining illness and/or death n (%)	35 (5.8%)	59 (9.8%)	-3.9% (-6.9; -0.9) ⁵

- 1 Imputations according to the TLOVR algorithm.
- 2 Non-completer is failure (NC = F) imputation: patients who discontinued prematurely are imputed with a change equal to 0 at all timepoints after discontinuation.
- 3 Treatment differences are based on Least Square means from an ANCOVA model including the stratification factors. P-value < 0.0001 for mean decrease in HIV-1 RNA; P-value=0.0006 for mean change in CD4 cell count.
- 4 Confidence interval around observed difference of response rates; P-value < 0.0001 from logistic regression model, including stratification factors.
- 5 Confidence interval around observed difference of response rates; P-value=0.0408.

Since there was a significant interaction effect between treatment and ENF, the primary analysis was done for 2 ENF strata (patients re-using or not using ENF versus patients using ENF *de novo*). The week 48 results from the pooled analysis of DUET-1 and DUET-2 demonstrated that the INTELENCE arm was superior to the placebo arm irrespective of whether ENF was used *de novo* or not. In the population of patients who either re-used or did not use ENF, the proportion of patients with < 50 HIV-1 RNA copies/ml was 57.0% in the INTELENCE arm and 33.0% in the placebo arm (a difference of 24.0%, $p < 0.0001$). In the group of patients that used ENF *de novo*, 71.2% of patients in the INTELENCE arm reached < 50 HIV-1 RNA copies/ml compared to 58.5% of patients in the placebo arm (a difference of 12.7%, $p=0.0199$).

At week 48, significantly fewer patients in the INTELENCE arm (35 patients, 5.8%) reached a clinical endpoint (AIDS-defining illness or death) as compared to the placebo arm (59 patients, 9.8%) ($p=0.0408$).

Patient-reported outcomes

In the pooled DUET trials, patients in the INTELENCE arm demonstrated at 48 weeks a statistically significant improvement from baseline on the Physical Well-being subscale of the patient-reported FAHI (Functional Assessment of Human Immunodeficiency Virus Infection) questionnaire. This improvement was statistically greater in patients in the INTELENCE arm compared to patients in the placebo arm. For the Functional and Global Well-being subscale, no statistical difference was found.

Baseline genotype or phenotype and virologic outcome analysis

In DUET-1 and DUET-2, the presence at baseline of 3 or more of the following mutations: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A and G190S (INTELENCE RAMs) was associated with a decreased virologic response to INTELENCE (see the table below). These individual mutations occurred in the presence of other NNRTI RAMs. V179F was never present without Y181C.

Proportion of patients with < 50 HIV-1 RNA copies/ml at week 48 by baseline number of INTELENCE resistance-associated mutations in the non-VF excluded population of pooled DUET studies		
Number of INTELENCE RAMs	Patients Re-Using or Not Using Enfuvirtide	
	INTELENCE + BR %; (n/N)	Placebo + BR %; (n/N)
0	74.1% (117/158)	42.7% (61/143)
1	61.3% (73/119)	38.6% (59/153)
2	64.1% (41/64)	26.2% (16/61)
≥ 3	38.3% (23/60)	28.2% (11/39)

n = number of patients with observations; N = Total number of patients

The population analysed was all patients excluding those that discontinued for reasons other than virologic failure (non-VF excluded)

K103N, which was the most prevalent NNRTI mutation in DUET-1 and DUET-2 at baseline, was not identified as a mutation associated with resistance to INTELENCE. The presence of this mutation did not affect the response in the INTELENCE arm.

Baseline etravirine phenotype (shift in susceptibility relative to reference) was shown to be a predictive factor of virologic outcome. Response rates assessed by baseline etravirine phenotype are shown in the table below. These baseline phenotype groups are based on the select patient populations in DUET-1 and DUET-2 and are not meant to represent definitive clinical susceptibility breakpoints for INTELENCE. The data are provided to give clinicians information on the likelihood of virologic success based on pre-treatment susceptibility to etravirine in treatment-experienced patients.

Response to INTELENCE by baseline etravirine phenotype: non-VF excluded population of the pooled DUET studies - 'ENF re-using or ENF not using' patients				
Baseline etravirine Phenotype (fold change ranges)	Mean (SE) change in viral load from baseline at week 48		Proportion of patients with < 50 copies/ml at week 48 % (n/N)	
	INTELENCE + BR N=400	Placebo + BR N=391	INTELENCE + BR %; n/N	Placebo + BR N=391 %; n/N
All ranges	-2.37 (1.31)	-1.38 (1.49)	63% 253/400	37% 145/391
0 – ≤ 3	-2.58 (1.16)	-1.47 (1.46)	70% 188/267	43% 112/262
> 3 – ≤ 13	-2.20 (1.39)	-1.33 (1.57)	53% 39/74	29% 22/77
> 13	-1.64 (1.51)	-1.04 (1.46)	44% 26/59	21% 11/52

n = number of patients with observations; N = Total number of patients

The population analysed was all patients excluding those that discontinued for reasons other than virologic failure (non-VF excluded)

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic properties of etravirine have been evaluated in adult healthy subjects and in adult treatment-experienced HIV-1 infected patients. Exposure to etravirine was slightly lower in HIV-1 infected patients than in healthy subjects.

Absorption

An intravenous formulation of etravirine is unavailable, thus, the absolute bioavailability of INTELENCE is unknown. After oral administration with food, the maximum plasma concentration of etravirine is generally achieved within 4 hours. In healthy subjects, the absorption of etravirine is not affected by co-administration of oral ranitidine or omeprazole, drugs that are known to increase gastric pH.

Effect of food on absorption

The exposure to etravirine is similar when taken following a standard normal caloric meal (561 kcal) or high-fat high caloric meal (1160 kcal). When compared to administration following a standard normal

caloric meal, exposures decreased when etravirine was taken before a standard normal caloric meal (17%), following a croissant (20%), or fasted (51%). Therefore, to achieve optimal exposure, INTELENCE should be taken following a meal.

Distribution

Etravirine is approximately 99.9% bound to plasma proteins, primarily to albumin (99.6%) and α 1-acid glycoprotein (97.66%-99.02%) *in vitro*. The distribution of etravirine into compartments other than plasma (e.g, cerebrospinal fluid, genital tract secretions) has not been evaluated in humans.

Metabolism

In vitro experiments with human liver microsomes (HLMs) indicate that etravirine primarily undergoes oxidative metabolism by the hepatic cytochrome P450 (CYP) 3A system and, to a lesser extent, by the CYP2C family followed by glucuronidation.

Elimination

After administration of a radiolabeled ¹⁴C-etravirine dose, 93.7% and 1.2% of the administered dose of ¹⁴C-etravirine could be retrieved in faeces and urine, respectively. Unchanged etravirine accounted for 81.2% to 86.4% of the administered dose in feces. Unchanged etravirine was not detected in urine. The terminal elimination half-life of etravirine was approximately 30-40 hours.

Additional information on special populations

Children and adolescents

The pharmacokinetics of etravirine in pediatric patients are under investigation. There are insufficient data at this time to recommend a dose (see section 4.2).

Elderly

Population pharmacokinetic analysis in HIV infected patients showed that etravirine pharmacokinetics are not considerably different in the age range (18 to 77 years) evaluated (see section 4.2 and 4.4).

Gender

No significant pharmacokinetic differences have been observed between men and women. A limited number of women were included in the studies.

Race

Population pharmacokinetic analysis of etravirine in HIV infected patients indicated that race had no apparent effect on the exposure to etravirine.

Hepatic impairment

Etravirine is primarily metabolised and eliminated by the liver. In a study comparing 8 patients with mild (Child-Pugh score A) hepatic impairment to 8 matched controls and 8 patients with moderate (Child-Pugh score B) hepatic impairment to 8 matched controls, the multiple dose pharmacokinetic disposition of etravirine was not altered in patients with mild to moderate hepatic impairment. No dosing adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. INTELENCE has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score C) (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatitis B and/or hepatitis C virus co-infection

Population pharmacokinetic analysis of the DUET-1 and DUET-2 trials showed reduced clearance for INTELENCE in HIV-1 infected patients with hepatitis B and/or C virus co-infection. Based upon the safety profile (see section 4.8), no dose adjustment is necessary in patients co-infected with hepatitis B and/or C virus.

Renal impairment

The pharmacokinetics of etravirine have not been studied in patients with renal insufficiency. Results from a mass balance study with radioactive ^{14}C -etravirine showed that <1.2% of the administered dose of etravirine is excreted in the urine. No unchanged drug was detected in urine so the impact of renal impairment on etravirine elimination is expected to be minimal. As etravirine is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by haemodialysis or peritoneal dialysis (see sections 4.2 and 4.4).

5.3 Preclinical safety data

Animal toxicology studies have been conducted with etravirine in mice, rats, rabbits and dogs. In mice, the key target organs identified were the liver and the coagulation system. Haemorrhagic cardiomyopathy was only observed in male mice and was considered to be secondary to severe coagulopathy mediated via the vitamin K pathway. This is considered not relevant to humans. In the rat, the key target organs identified were the liver, the thyroid and the coagulation system. Exposure in mice was equivalent to human exposure while in rats it was below the clinical exposure at the recommended dose. In the dog, changes in the liver and gall bladder were seen at exposures approximately 8-fold higher than human exposure observed at the recommended dose (200 mg b.i.d.).

In a study conducted in rats, there were no effects on mating or fertility with INTELENCE treatment up to 500 mg/kg/day and exposure levels equivalent to those in humans at the clinically recommended dose. There was no teratogenicity with etravirine in rats (1000 mg/kg) and rabbits (375 mg/kg) at exposures equivalent to those observed in humans at the recommended clinical dose. In a pre- and postnatal development assessment in rats, etravirine had no effect on offspring development during lactation or post weaning when the mother was dosed up to 500 mg/kg and at exposures equivalent to those observed at the recommended clinical dose.

Etravirine was evaluated for carcinogenic potential by oral gavage administration to mice and rats up to 104 weeks. Daily doses of 50, 200 and 400 mg/kg were administered to mice and doses of 70, 200 and 600 mg/kg were administered to rats. Etravirine was not carcinogenic in rats and in male mice. An increase in the incidences of hepatocellular adenomas and carcinomas were observed in female mice. Administration of etravirine did not cause a statistically significant increase in the incidence of any other benign or malignant neoplasm in mice or rats. The observed hepatocellular findings in female mice are generally considered to be rodent specific, associated with liver enzyme induction, and of limited relevance to humans. At the highest tested doses, the systemic exposures (based on AUC) to etravirine were 0.6-fold (mice) and between 0.2- and 0.7-fold (rats), relative to those observed in humans at the recommended therapeutic dose (200 mg b.i.d.).

Etravirine has tested negative in the *in vitro* Ames reverse mutation assay, *in vitro* chromosomal aberration assay in human lymphocyte and *in vitro* clastogenicity mouse lymphoma assay, tested in the absence and presence of a metabolic activation system. Etravirine did not induce chromosomal damage in the *in vivo* micronucleous test in mice.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

INTELENCE™ 100 mg tablets:

Hyromellose
Microcrystalline cellulose
Colloidal anhydrous silica

Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Lactose monohydrate

INTELENCE™ 200 mg tablets:
Hypromellose
Silicified microcrystalline cellulose
Microcrystalline cellulose
Colloidal anhydrous silica
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original bottle. Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture. Do not remove the desiccant pouches.

6.5 Nature and contents of container

INTELENCE 100 mg and 200 mg tablets are provided in a high density polyethylene (HDPE) plastic bottle containing 3 desiccant pouches, fitted with a polypropylene (PP) child resistant closure.

Tablet strength	Presentation (tablets/bottle)
100 mg	120
200 mg	60

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

Manufacturer: Janssen Cilag S.p.A., Latina, Italy

Registration holder: J-C Health Care Ltd. Kibbutz Shefayim, 60990
