

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INTELENCE 25 mg compresse
INTELENCE 100 mg compresse
INTELENCE 200 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

INTELENCE 25 mg compresse

Ogni compressa contiene 25 mg di etravirina.

Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa contiene 40 mg di lattosio (come monoidrato).

INTELENCE 100 mg compresse

Ogni compressa contiene 100 mg di etravirina.

Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa contiene 160 mg di lattosio (come monoidrato).

INTELENCE 200 mg compresse

Ogni compressa contiene 200 mg di etravirina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

INTELENCE 25 mg compresse

Compressa

Compressa di colore bianco-biancastro di forma ovale, con inciso "TMC" su un lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

INTELENCE 100 mg compresse

Compressa

Compressa di colore bianco-biancastro di forma ovale con inciso "T125" su un lato e "100" sull'altro.

INTELENCE 200 mg compresse

Compressa

Compressa di colore bianco-biancastro, biconvessa, di forma oblunga, con inciso "T200" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

INTELENCE, in associazione a un Inibitore della Proteasi potenziato e ad altri antiretrovirali, è indicato nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 (HIV-1), in pazienti adulti precedentemente trattati con antiretrovirali e in pazienti pediatriche dai 6 anni di età precedentemente trattati con antiretrovirali (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

Posologia

INTELENCE deve essere somministrato sempre in associazione ad altri medicinali antiretrovirali.

Adulti

La dose raccomandata di etravirina per gli adulti è di 200 mg (una compressa da 200 mg o due compresse da 100 mg) assunti per via orale due volte al giorno dopo un pasto (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica (di età compresa tra i 6 e i 18 anni)

La dose raccomandata di etravirina per i pazienti pediatrici (età compresa tra i 6 e i 18 anni e peso di almeno 16 kg) è basata sul peso corporeo (vedere tabella seguente). INTELENCE compressa(e) deve essere assunta per via orale, dopo un pasto (vedere paragrafo 5.2).

Dose raccomandata di etravirina per i pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 18 anni		
Peso corporeo	Dose	Comprese
≥ 16 a < 20 kg	100 mg due volte al giorno	quattro compresse da 25 mg due volte al giorno o una compressa da 100 mg due volte al giorno
≥ 20 a < 25 kg	125 mg due volte al giorno	cinque compresse da 25 mg due volte al giorno o una compressa da 100 mg e una da 25 mg due volte al giorno
≥ 25 a < 30 kg	150 mg due volte al giorno	sei compresse da 25 mg due volte al giorno o una compressa da 100 mg e due compresse da 25 mg due volte al giorno
≥ 30 kg	200 mg due volte al giorno	otto compresse da 25 mg due volte al giorno o due compresse da 100 mg due volte al giorno o una compressa da 200 mg due volte al giorno

Dose dimenticata

In caso venga dimenticata una dose di INTELENCE entro 6 ore dall'orario abituale di assunzione, il paziente deve assumere la dose dopo un pasto il prima possibile per poi prendere la dose successiva all'ora normalmente programmata. Nel caso in cui siano trascorse più di 6 ore dall'orario abituale di assunzione, la dose saltata non deve essere più assunta ed il paziente deve tornare al consueto orario di assunzione della dose successiva.

In caso di vomito nelle 4 ore successive all'assunzione del medicinale, il paziente deve assumere un'altra compressa di INTELENCE dopo un pasto il prima possibile. In caso di vomito dopo 4 ore dall'assunzione del medicinale, il paziente non deve assumere un'altra dose fino all'ora normalmente programmata.

Anziani

Le informazioni relative all'impiego di INTELENCE in pazienti con età > 65 anni sono limitate (vedere paragrafo 5.2), quindi si deve adottare cautela in questa popolazione di pazienti.

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica di grado da lieve a moderato (Classe A o B di Child-Pugh), non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. INTELENCE deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata. Il profilo farmacocinetico di etravirina non è stato studiato nei pazienti con insufficienza epatica grave (Classe C di Child-Pugh). Pertanto, INTELENCE non è raccomandato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica (età inferiore ai 6 anni)

La sicurezza e l'efficacia di etravirina nei bambini con età inferiore ai 6 anni e peso inferiore ai 16 kg non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 5.2). I dati non sono disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

I pazienti devono essere istruiti a deglutire le compresse intere con un liquido come l'acqua. I pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse intere, possono disciogliere le compresse in un bicchiere d'acqua.

Per le istruzioni su come disciogliere il medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con elbasvir/grazoprevir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

INTELENCE deve essere associato in modo ottimizzato ad altri antiretrovirali che risultino attivi nei confronti del virus del paziente (vedere paragrafo 5.1).

È stata osservata una ridotta risposta virologica a etravirina in pazienti con ceppi virali in grado di sviluppare 3 o più mutazioni fra quelle elencate di seguito: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V e G190A/S (vedere paragrafo 5.1).

Le conclusioni relative alla rilevanza di particolari mutazioni o del profilo mutazionale sono suscettibili di variazione quando si avranno dati aggiuntivi. Pertanto si raccomanda di consultare sempre i sistemi di interpretazione in vigore per valutare i risultati del test di resistenza.

Non sono disponibili dati diversi da quelli di interazione farmacologica (vedere paragrafo 4.5), per l'associazione di etravirina con raltegravir o maraviroc.

Gravi reazioni cutanee e di ipersensibilità al medicinale

Con l'uso di etravirina sono state segnalate gravi reazioni avverse cutanee; raramente (< 0,1%) sono stati riportati sindrome di Stevens-Johnson ed eritema multiforme. In caso si manifesti una grave reazione cutanea, il trattamento con INTELENCE deve essere interrotto.

I dati clinici sono limitati e non è possibile escludere un aumento del rischio di reazione cutanea nei pazienti con anamnesi di reazione cutanea associata agli NNRTI. Si deve adottare cautela in questi pazienti, soprattutto in caso di anamnesi di grave reazione cutanea da farmaco.

Con l'uso di etravirina sono stati riportati casi di gravi sindromi di ipersensibilità a volte fatali, inclusa la DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, rash da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici) e la TEN (necrolisi tossica epidermica) (vedere paragrafo 4.8). La sindrome DRESS

è caratterizzata da rash, febbre, eosinofilia e interessamento sistemico (incluso, ma non limitato a, rash grave o rash accompagnato da febbre, malessere generale, stanchezza, dolori muscolari o articolari, vesciche, lesioni boccali, congiuntivite, epatite ed eosinofilia). Il tempo di insorgenza è generalmente di 3-6 settimane e l'esito nella maggior parte dei casi è favorevole a seguito dell'interruzione del trattamento e dopo che la terapia con corticosteroidi è iniziata.

I pazienti devono essere avvisati di richiedere assistenza medica se insorgono rash grave o reazioni di ipersensibilità. Pazienti cui venga diagnosticata una reazione di ipersensibilità durante la terapia devono interrompere immediatamente il trattamento con INTELENCE.

Un ritardo nella sospensione del trattamento con INTELENCE dopo l'insorgenza di rash grave può causare una reazione pericolosa per la vita.

I pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di reazioni di ipersensibilità non devono riprendere la terapia con INTELENCE.

Eruzione cutanea

È stata riportata con etravirina eruzione cutanea. L'eruzione cutanea da lieve a moderata si è verificata più frequentemente nella seconda settimana di terapia, ed era infrequente dopo la settimana 4.

L'eruzione cutanea in gran parte era autolimitante e generalmente si è risolta entro 1 o 2 settimane continuando la terapia. Quando INTELENCE è prescritto a pazienti di sesso femminile, i medici devono tener conto che l'incidenza dell'eruzione cutanea è più alta nelle donne (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti anziani

L'esperienza clinica nei pazienti geriatrici è limitata: negli studi clinici di Fase III, etravirina è stata somministrata a 6 pazienti di età pari o superiore a 65 anni e a 53 pazienti di età compresa fra 56 e 64 anni. La tipologia e l'incidenza delle reazioni avverse nei pazienti con età > 55 anni sono state analoghe a quelle dei pazienti più giovani (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Gravidanza

Data la maggiore esposizione ad etravirina durante la gravidanza, si deve adottare cautela per le pazienti in stato di gravidanza che necessitino di medicinali concomitanti o che presentino comorbidità che possano aumentare ulteriormente l'esposizione ad etravirina.

Pazienti con condizioni cliniche concomitanti

Insufficienza epatica

Etravirina viene metabolizzata ed eliminata principalmente a livello epatico e mostra un'elevata affinità per le proteine plasmatiche. Ci si può attendere (poiché non sono stati condotti studi in merito) che l'esposizione alla frazione libera possa avere degli effetti e pertanto si consiglia di adottare cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata. Etravirina non è stata studiata nei pazienti affetti da insufficienza epatica grave (Classe C di Child-Pugh) e il suo impiego non è pertanto raccomandato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Coinfezione con HBV (virus dell'epatite B) o HCV (virus dell'epatite C)

Nei casi di coinfezione da epatite da virus B o C, si deve adottare cautela a causa della scarsità di dati attualmente a disposizione. Non è possibile escludere un potenziale aumento del rischio di incremento degli enzimi epatici.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento

dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Sindrome da ricostituzione immunitaria

Nei pazienti HIV positivi con immunodeficienza grave, al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale combinata (CART), è possibile che insorga una reazione infiammatoria contro agenti patogeni opportunistici asintomatici o residui, causando gravi condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Di solito queste reazioni sono state osservate nelle prime settimane o mesi dall'inizio della CART. Alcuni esempi rilevanti sono retinite da citomegalovirus, infezioni da micobatteri generalizzate e/o focali e polmonite causata da *Pneumocystis jiroveci*. È necessario valutare eventuali sintomi e istituire un trattamento laddove necessario.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia da considerarsi multifattoriale (concomitante uso di corticosteroidi, consumo di alcol, immunodepressione grave, indice di massa corporea elevato), casi di osteonecrosi sono stati riportati particolarmente in pazienti con malattia da HIV avanzata e/o esposizione prolungata alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). I pazienti devono essere avvisati di mettersi in contatto con il medico in caso in cui abbiano dolori o rigidità articolari o difficoltà di movimento.

Interazioni con altri medicinali

Si raccomanda di non associare etravirina a tipranavir/ritonavir, a causa di una marcata interazione farmacocinetica (riduzione dell'AUC di etravirina del 76%), che può pregiudicare in modo significativo la risposta virologica a etravirina.

L'associazione di etravirina con simeprevir, daclatasvir, atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Per ulteriori informazioni sulle interazioni con altri medicinali, vedere paragrafo 4.5.

Intolleranza al lattosio e carenza di lattato deidrogenasi

INTELENCE 25 mg compresse

Ogni compressa contiene 40 mg di lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp, malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

INTELENCE 100 mg compresse

Ogni compressa contiene 160 mg di lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Medicinali che modificano l'esposizione a etravirina

Etravirina è metabolizzata dal CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19 seguita da glucuronidazione dei metaboliti ad opera della uridina difosfato glucuroniltransferasi (UDPGT). I medicinali che inducono il CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19 possono aumentare la *clearance* di etravirina, traducendosi in una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di etravirina.

La co-somministrazione di etravirina e medicinali che inibiscono il CYP3A4, CYP2C9 o il CYP2C19 possono ridurre la *clearance* di etravirina, causando un aumento delle concentrazioni plasmatiche di etravirina.

Medicinali che sono influenzati dall'uso di etravirina

Etravirina è un debole induttore del CYP3A4. La co-somministrazione di etravirina e medicinali principalmente metabolizzati dal CYP3A4 può causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con la conseguente diminuzione o accorciamento dei loro effetti terapeutici. Etravirina è un debole inibitore del CYP2C9 e del CYP2C19. Etravirina è anche un debole inibitore della Glicoproteina-P. La co-somministrazione di medicinali principalmente metabolizzati dal CYP2C9 o dal CYP2C19 oppure soggetti a trasporto da parte della Glicoproteina-P può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di tali prodotti, con il conseguente incremento o prolungamento del loro effetto terapeutico o l'alterazione del profilo degli eventi avversi.

Nella tabella 1 sono riportate le interazioni note e teoriche che possono manifestarsi con i farmaci antiretrovirali e non antiretrovirali selezionati. La tabella non è omnicomprensiva.

Tabella delle interazioni

Le interazioni fra etravirina e i medicinali co-somministrati sono elencate nella tabella 1 (l'aumento è indicato con "↑", la diminuzione con "↓", l'assenza di variazione con "↔", la mancata esecuzione con "ND" (*not done*), l'intervallo di confidenza con "IC").

Tabella 1: Interazioni e raccomandazioni sulla dose con altri medicinali		
Prodotti medicinali per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Minimi quadrati Rapporto medio (IC al 90%; 1,00 = nessun effetto)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
ANTINFETTIVI		
Antiretrovirali		
<i>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)</i>		
Didanosina 400 mg una volta al giorno	<u>didanosina</u> AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C _{min} ND C _{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C _{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) C _{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Non è stato riscontrato alcun effetto significativo sui parametri farmacocinetici di didanosina ed etravirina. INTELENCE e didanosina possono essere utilizzati senza alcun aggiustamento della dose.
Tenofovir disoproxil 245 mg una volta al giorno ^b	<u>tenofovir</u> AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C _{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) C _{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C _{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) C _{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Non è stato riscontrato alcun effetto significativo sui parametri farmacocinetici di tenofovir ed etravirina. INTELENCE e tenofovir possono essere utilizzati senza alcun aggiustamento della dose.
Altri NRTI	Non studiati, tuttavia in base alla via di eliminazione primaria renale non si prevedono interazioni per gli altri NRTI (ad es. abacavir, emtricitabina, lamivudina, stavudina e zidovudina)	INTELENCE può essere utilizzato con questi NRTI senza alcun aggiustamento della dose.

<i>Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</i>		
Efavirenz Nevirapina Ralpivirina	L'associazione di due NNRTI non ha dimostrato alcun beneficio. L'uso concomitante di etravirina ed efavirenz o nevirapina può provocare una significativa riduzione della concentrazione plasmatica di etravirina e una perdita dell'effetto terapeutico di etravirina. L'uso concomitante di etravirina con ralpivirina può causare la diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di ralpivirina e la perdita di efficacia terapeutica di ralpivirina.	Non è raccomandata la co-somministrazione di INTELENCE con altri NNRTI.
<i>Inibitori della proteasi di HIV (IP) Non potenziati (cioè, senza co-somministrazione di ritonavir a bassa dose)</i>		
Indinavir	L'uso concomitante di etravirina e indinavir può provocare una significativa riduzione della concentrazione plasmatica di indinavir e una perdita dell'effetto terapeutico di indinavir.	Non è raccomandata la co-somministrazione di INTELENCE e indinavir
Nelfinavir	Non studiato. Si prevede che etravirina aumenti le concentrazioni plasmatiche di nelfinavir.	Non è raccomandata la co-somministrazione di INTELENCE e nelfinavir
<i>IP di HIV – Potenziati con ritonavir a bassa dose</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg una volta al giorno	<u>atazanavir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C _{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) C _{max} ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>etravirina</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C _{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) C _{max} ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE e atazanavir/ritonavir possono essere utilizzati senza alcun aggiustamento della dose.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno	<u>darunavir</u> AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C _{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) C _{max} ↔ 1,11 (1,01-1,22) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C _{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) C _{max} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE e darunavir/ritonavir possono essere utilizzati senza alcun aggiustamento della dose (vedere anche paragrafo 5.1).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg due volte al giorno	<u>amprenavir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C _{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) C _{max} ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	È possibile che si debba ridurre la dose di amprenavir/ritonavir e fosamprenavir/ritonavir, quando co-somministrati con INTELENCE. L'utilizzo della soluzione orale può essere considerato per ridurre la dose.
Lopinavir/ritonavir (compresse) 400/100 mg due volte al giorno	<u>lopinavir</u> AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C _{min} ↓ 0,80 (0,73-0,88) C _{max} ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C _{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) C _{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE e lopinavir/ritonavir possono essere utilizzati senza alcun aggiustamento della dose.
Saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno	<u>saquinavir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C _{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) C _{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C _{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE e saquinavir/ritonavir possono essere utilizzati senza alcun aggiustamento della dose.

Tipranavir/ritonavir 500/200 mg due volte al giorno	<u>tipranavir</u> AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C _{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) C _{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C _{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C _{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Non è raccomandata la co-somministrazione di tipranavir/ritonavir e INTELENCE (vedere paragrafo 4.4).
<i>IP di HIV Potenziati con cobicistat</i>		
Atazanavir/cobicistat Darunavir/cobicistat	Non studiato. La co-somministrazione di etravirina con atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat può diminuire le concentrazioni plasmatiche degli IP e/o di cobicistat. Questo può provocare la perdita di effetto terapeutico e lo sviluppo di resistenza.	La co-somministrazione di INTELENCE con atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat non è raccomandata.
<i>Antagonisti CCR5</i>		
Maraviroc 300 mg due volte al giorno	<u>maraviroc</u> AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C _{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) C _{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C _{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) C _{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>maraviroc*</u>	La dose raccomandata di maraviroc, se associato a INTELENCE e ad un IP, è di 150 mg due volte al giorno eccetto per fosamprenavir/ritonavir, la cui somministrazione con maraviroc non è raccomandata. Per INTELENCE non è necessario alcun aggiustamento della dose. Vedere anche paragrafo 4.4.
Maraviroc/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg due volte al giorno	AUC ↑ 3,10 (2,57-3,74) C _{min} ↑ 5,27 (4,51-6,15) C _{max} ↑ 1,77 (1,20-2,60) * rispetto a maraviroc 150 mg due volte al giorno	
<i>Inibitori di fusione</i>		
Enfuvirtide 90 mg due volte al giorno	<u>etravirina*</u> AUC ↔ ^a C _{0h} ↔ ^a Concentrazioni di enfuvirtide non studiate e nessun effetto previsto. * in base alle analisi di farmacocinetica sulla popolazione	Non si prevede alcuna interazione per INTELENCE o enfuvirtide, se co-somministrati.

<i>Inibitori dell'integrasi dell'HIV</i>		
Dolutegravir 50 mg una volta al giorno	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C _{min} ↓ 0,12 (0,09-0,16) C _{max} ↓ 0,48 (0,43-0,54)	Etravirina ha ridotto significativamente la concentrazione plasmatica di dolutegravir. L'effetto di etravirina sulla concentrazione plasmatica di dolutegravir è stato attenuato mediante la co- somministrazione di darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir, e si ritiene che possa essere mitigato da atazanavir/ritonavir.
Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg una volta al giorno + 600/100 mg due volte al giorno	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C _{min} ↓ 0,63 (0,52-0,77) C _{max} ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	INTELENCE deve essere usato con dolutegravir solo quando co-somministrato con atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir. Questa associazione può essere usata senza aggiustamento della dose.
Dolutegravir + Lopinavir/ritonavir 50 mg una volta al giorno + 400/100 mg due volte al giorno	<u>dolutegravir</u> AUC ↔ 1,11 (1,02-1,20) C _{min} ↑ 1,28 (1,13-1,45) C _{max} ↔ 1,07 (1,02-1,13) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	
Raltegravir 400 mg due volte al giorno	<u>raltegravir</u> AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C _{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) C _{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C _{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) C _{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE e raltegravir possono essere utilizzati senza alcun aggiustamento della dose.
ANTIARITMICI		
Digossina 0,5 mg dose singola	<u>digossina</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE e digossina possono essere utilizzati senza alcun aggiustamento della dose. Si raccomanda di monitorare i livelli di digossina in caso di associazione con INTELENCE.
Amiodarone Bepridil Disopiramide Flecainide Lidocaina (sistemica) Mexiletina Propafenone Chinidina	Non studiato. Si prevede che INTELENCE riduca le concentrazioni plasmatiche di questi antiaritmici.	Si raccomanda cautela e, se disponibile, il monitoraggio della concentrazione terapeutica degli antiaritmici quando co-somministrati con INTELENCE.
ANTIBIOTICI		
Azitromicina	Non studiato. Data l'eliminazione biliare, non si prevedono interazioni farmacologiche fra azitromicina e INTELENCE.	INTELENCE e azitromicina possono essere utilizzati senza alcun aggiustamento della dose.

Claritromicina 500 mg due volte al giorno	<u>claritromicina</u> AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) C _{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) C _{max} ↓ 0,66 (0,57-0,77) <u>14-OH-claritromicina</u> AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C _{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) C _{max} ↑ 1,33 (1,13-1,56) <u>etravirina</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C _{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C _{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	L'esposizione a claritromicina è stata ridotta da etravirina; tuttavia, le concentrazioni del metabolita attivo, 14-OH-claritromicina, sono aumentate. Poiché 14-OH-claritromicina ha ridotto l'attività contro il <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC), l'attività complessiva contro questo patogeno può essere alterata; pertanto devono essere prese in considerazione alternative terapeutiche alla claritromicina per il trattamento del MAC.
ANTICOAGULANTI		
Warfarina	Non studiato. Si prevede che etravirina aumenti le concentrazioni plasmatiche di warfarina.	Si raccomanda di monitorare l'INR (<i>international normalised ratio</i>), in caso di associazione fra warfarina e INTELENCE.
ANTICONVULSIVI		
Carbamazepina Fenorbitale Fenitoina	Non studiato. Si prevede che carbamazepina, fenobarbitale e fenitoina diminuiscano le concentrazioni plasmatiche di etravirina.	Associazione non raccomandata.
ANTIFUNGINI		
Fluconazolo 200 mg una volta al mattino	<u>fluconazolo</u> AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C _{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) C _{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) <u>etravirina</u> AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C _{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) C _{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE e fluconazolo possono essere utilizzati senza alcun aggiustamento della dose.
Itraconazolo Chetoconazolo Posaconazolo	Non studiato. Il <u>posaconazolo</u> , un potente inibitore del CYP3A4, può aumentare le concentrazioni plasmatiche di etravirina. <u>Itraconazolo</u> e <u>chetoconazolo</u> sono potenti inibitori, nonché substrati del CYP3A4. L'uso concomitante di itraconazolo o chetoconazolo sistemico ed etravirina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di etravirina. Contemporaneamente, le concentrazioni plasmatiche di itraconazolo o chetoconazolo possono essere ridotte da etravirina.	INTELENCE e questi antifungini possono essere utilizzati senza alcun aggiustamento della dose.
Voriconazolo 200 mg due volte al giorno	<u>voriconazolo</u> AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C _{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) C _{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) <u>etravirina</u> AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C _{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) C _{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)	INTELENCE e voriconazolo possono essere utilizzati senza alcun aggiustamento della dose.

ANTIMALARICI		
Artemetere/ Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosi a 0, 8, 24, 36, 48 e 60 ore	<u>artemetere</u> AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C _{min} ↓ 0,82 (0,67-1,01) C _{max} ↓ 0,72 (0,55-0,94) <u>diidroartemisinina</u> AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C _{min} ↓ 0,83 (0,71-0,97) C _{max} ↓ 0,84 (0,71-0,99) <u>lumefantrina</u> AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C _{min} ↔ 0,97 (0,83-1,15) C _{max} ↔ 1,07 (0,94-1,23) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C _{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C _{max} ↔ 1,11 (1,06-1,17)	Un attento monitoraggio della risposta antimalarica è giustificato in caso di co-somministrazione di INTELENCE e artemisia/lumefantrina poiché una diminuzione osservata dell'esposizione di artemisia e/o il suo metabolita attivo, diidroartemisinina, può risultare in una diminuzione di efficacia antimalarica. Non è necessario l'aggiustamento della dose di INTELENCE.
AGENTI ANTIMICOBATTERICI		
Rifampicina Rifapentina	Non studiato. Si prevede che rifampicina e rifapentina riducano le concentrazioni plasmatiche di etravirina. INTELENCE deve essere usato in associazione a un IP potenziato. Rifampicina è controindicata in associazione agli IP potenziati.	Associazione non raccomandata.
Rifabutina 300 mg una volta al giorno	Associata ad un inibitore potenziato delle proteasi: Non sono stati effettuati studi di interazione. I dati storici suggeriscono che ci si possa attendere una diminuzione dell'esposizione a etravirina e un aumento dell'esposizione a rifabutina ed in particolare a 25-O-desacetil-rifabutina. Non associata ad un inibitore potenziato delle proteasi (non compreso nelle indicazioni raccomandate per etravirina): <u>rifabutina</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C _{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) C _{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03) <u>25-O-desacetil-rifabutina</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C _{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) C _{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C _{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)	L'associazione di INTELENCE con un inibitore potenziato delle proteasi e rifabutina deve essere usata con cautela a causa del rischio di riduzione dell'esposizione a etravirina e del rischio di aumento dell'esposizione a rifabutina e a 25-O-desacetil-rifabutina. È raccomandato un attento monitoraggio della risposta virologica e delle reazioni avverse legate alla rifabutina. Si raccomanda di fare riferimento alle informazioni disponibili per l'inibitore potenziato delle proteasi per ciò che riguarda l'aggiustamento della dose di rifabutina da utilizzare.
BENZODIAZEPINE		
Diazepam	Non studiato. Si prevede che etravirina aumenti le concentrazioni plasmatiche di diazepam.	Devono essere considerate alternative terapeutiche a diazepam.
CORTICOSTEROIDI		
Desametasone (sistemico)	Non studiato. Si prevede che desametasone riduca le concentrazioni plasmatiche di etravirina.	Desametasone sistemico deve essere usato con cautela oppure devono essere considerate delle alternative terapeutiche, in particolare per l'uso cronico.

CONTRACCETTIVI A BASE DI ESTROGENI		
Etinilestradiolo 0,035 mg una volta al giorno Noretindrone 1 mg una volta al giorno	<u>etinilestradiolo</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C _{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) C _{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) <u>noretindrone</u> AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C _{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) C _{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	L'associazione di contraccettivi estrogeno-progestinici e INTELENCE può essere usata senza alcun aggiustamento della dose.
ANTIVIRALI CON AZIONE DIRETTA CONTRO VIRUS DELL'EPATITE C (HCV)		
Ribavirina	Non studiato, ma non si prevede che possano verificarsi interazioni, data l'eliminazione renale di ribavirina.	L'associazione di INTELENCE e ribavirina può essere usata senza alcun aggiustamento della dose.
Boceprevir 800 mg 3 volte al giorno + etravirina 200 mg ogni 12 ore	<u>boceprevir</u> AUC ↑ 1,10 (0,94-1,28) C _{max} ↑ 1,10 (0,94-1,29) C _{min} ↓ 0,88 (0,66-1,17) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,77 (0,66-0,91) C _{max} ↓ 0,76 (0,68-0,85) C _{min} ↓ 0,71 (0,54-0,95)	Non è stato valutato in modo diretto il significato clinico delle riduzioni dei parametri farmacocinetici di etravirina e della C _{min} di boceprevir nel setting di una terapia di associazione con medicinali antiretrovirali per l'HIV, i quali interferiscono anche sulla farmacocinetica di etravirina e/o di boceprevir. Si raccomanda un aumento del monitoraggio clinico e di laboratorio per la soppressione di HIV e HCV.
Daclatasvir	Non studiato. La co-somministrazione di etravirina con daclatasvir può ridurre le concentrazioni di daclatasvir	La co-somministrazione di Intelence e daclatasvir non è raccomandata.
Elbasvir/grazoprevir	Non studiato. La co-somministrazione di etravirina con elbasvir/grazoprevir può diminuire le concentrazioni di elbasvir e grazoprevir, portando ad un effetto terapeutico ridotto di elbasvir/grazoprevir.	La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Simeprevir	Non studiato. L'uso concomitante di etravirina con simeprevir può diminuire le concentrazioni plasmatiche di simeprevir.	La co-somministrazione di Intelence e simeprevir non è raccomandata.
PRODOTTI A BASE DI ERBE		
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Non studiato. Si prevede che l'Erba di San Giovanni riduca le concentrazioni plasmatiche di etravirina.	Associazione non raccomandata.
INIBITORI DELLA HMG CO-A REDUTTASI		
Atorvastatina 40 mg una volta al giorno	<u>atorvastatin</u> AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-OH-atorvastatin</u> AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	L'associazione di INTELENCE e atorvastatina può essere somministrata senza alcun aggiustamento della dose, tuttavia, è possibile che occorra modificare la dose di atorvastatina in base alla risposta clinica.

Fluvastatina Lovastatina Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	Non studiato. Non si prevede che possa esserci alcuna interazione fra <u>pravastatina</u> ed etravirina. <u>Lovastatina</u> , <u>rosuvastatina</u> e <u>simvastatina</u> sono substrati del CYP3A4 e la co-somministrazione con etravirina può comportare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche dell'inibitore della HMG Co-A riduttasi. <u>Fluvastatina</u> e <u>rosuvastatina</u> sono metabolizzate dal CYP2C9 e la co-somministrazione con etravirina può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'inibitore della HMG Co-A riduttasi.	È possibile che occorra aggiustare la dose di questi inibitori dell'HMG Co-A riduttasi.
ANTAGONISTI DEL RECETTORE H₂		
Ranitidina 150 mg due volte al giorno	<u>etravirina</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	La co-somministrazione di INTELENCE e degli antagonisti del recettore H ₂ è possibile senza alcun aggiustamento della dose.
IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	Non studiato. Si prevede che etravirina riduca le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina, sirolimus e tacrolimus.	Gli immunosoppressori sistemici devono essere co-somministrati con cautela poiché le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina, sirolimus e tacrolimus possono essere influenzate dall'associazione con INTELENCE.
ANALGESICI NARCOTICI		
Metadone dose individuale compresa fra 60 mg e 130 mg una volta al giorno	<u>R(-) metadone</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) <u>S(+) metadone</u> AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C _{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) C _{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Durante o dopo la co-somministrazione di INTELENCE, non si è resa necessaria alcuna variazione della dose di metadone sulla base della condizione clinica.
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil 50 mg dose singola Tadalafil Vardenafil	<u>sildenafil</u> AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-desmetil-sildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C _{min} ND C _{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	L'uso concomitante degli inibitori della PDE-5 con INTELENCE può richiedere un aggiustamento della dose dell'inibitore della PDE-5, per ottenere l'effetto clinico desiderato.
INIBITORI DELLA AGGREGAZIONE PIASTRINICA		
Clopidogrel	Dati <i>in vitro</i> mostrano che etravirina ha proprietà inibitorie sul CYP2C19. È tuttavia possibile che etravirina possa inibire il metabolismo di clopidogrel al suo metabolita attivo attraverso l'inibizione del CYP2C19 <i>in vivo</i> . La rilevanza clinica di questa interazione non è stata dimostrata.	Per precauzione non è raccomandato l'uso concomitante di etravirina e clopidogrel.

INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA		
Omeprazolo 40 mg una volta al giorno	<u>etravirina</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C _{min} ND C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	La co-somministrazione di INTELENCE e degli inibitori della pompa protonica è possibile senza alcun aggiustamento della dose.
INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA (SSRIS)		
Paroxetina 20 mg una volta al giorno	<u>paroxetina</u> AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C _{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) C _{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) C _{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE può essere somministrato in associazione a paroxetina senza alcun aggiustamento della dose.

^a Confronto basato sul controllo anamnestico.

^b Lo studio è stato condotto con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una volta al giorno.

Nota: Negli studi clinici d'interazione farmaco-farmaco, sono state impiegate diverse formulazioni e/o dosi di etravirina che hanno determinato esposizioni analoghe e, pertanto, le interazioni rilevanti per una formulazione lo sono anche per l'altra.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Come regola generale, quando si decide di usare farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV in donne in gravidanza e, conseguentemente, di ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV ai neonati, devono essere presi in considerazione i dati provenienti dagli studi sugli animali così come l'esperienza clinica in donne in gravidanza al fine di caratterizzare la sicurezza per il feto.

In femmine di ratto gravide è stato osservato un trasferimento placentare ma non è noto se il trasferimento placentare di etravirina si verifichi anche nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei dati degli studi sugli animali è improbabile il rischio di malformazione negli umani. I dati clinici non sollevano preoccupazioni per quanto riguarda la sicurezza ma sono molto limitati.

Allattamento

Etravirina viene escreta nel latte materno.

Come regola generale, alle madri con infezione da HIV viene raccomandato di non allattare i bambini in nessun caso, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di etravirina sulla fertilità umana. Nei ratti trattati con etravirina non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

INTELENCE ha una minore influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Non sono stati condotti studi sugli effetti di INTELENCE sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Reazioni avverse come sonnolenza e vertigini sono state riportate in pazienti trattati con etravirina e tale dato va tenuto in considerazione al momento di valutare la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti (incidenza $\geq 10\%$) di ogni grado di intensità riportate per etravirina sono state rash, diarrea, nausea e cefalea. Negli studi di Fase III, le percentuali di interruzione per una qualsiasi reazione avversa sono state del 7,2% nei pazienti trattati con etravirina. La reazione avversa più comune che ha portato all'interruzione del trattamento è stata rash.

Tabella con elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nei pazienti trattati con etravirina sono riassunte nella Tabella 2. Le reazioni avverse sono elencate per classi di sistemi e organi (SOC) e per frequenza. All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 2: Reazioni avverse osservate con etravirina negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing		
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Frequenza:	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	comune	trombocitopenia, anemia, riduzione dei neutrofili
	non comune	riduzione dei globuli bianchi
Disturbi del sistema immunitario	comune	ipersensibilità da farmaco
	non comune	sindrome da ricostituzione immunitaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	comune	diabete mellito, iperglicemia, ipercolesterolemia, aumento delle lipoproteine a bassa densità (LDL), ipertrigliceridemia, iperlipidemia, dislipidemia, anoressia
Disturbi psichiatrici	comune	ansia, insonnia, disturbi del sonno
	non comune	stato confusionale, disorientamento, incubi, nervosismo, sogni anormali
Patologie del sistema nervoso	molto comune	cefalea
	comune	neuropatia periferica, parestesia, ipoestesia, amnesia, sonnolenza
	non comune	convulsioni, sincope, tremore, ipersonnia, disturbo dell'attenzione
Patologie dell'occhio	comune	visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	non comune	vertigini
Patologie cardiache	comune	infarto del miocardio
	non comune	fibrillazione atriale, angina pectoris
Patologie vascolari	comune	ipertensione
	rara	ictus emorragico ^a
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	comune	dispnea da sforzo
	non comune	broncospasmo
Patologie gastrointestinali	molto comune	diarrea, nausea
	comune	malattia da reflusso gastroesofageo, vomito, dolore addominale, distensione addominale, flatulenza, gastrite, stipsi, secchezza delle fauci, stomatite, aumento della lipasi, aumento dell'amilasemia
	non comune	pancreatite, ematemesi, conati di vomito

Patologie epatobiliari	comune	aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT), aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST)
	non comune	epatite, steatosi epatica, epatite citolitica, epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	molto comune	rash
	comune	sudorazione notturna, secchezza cutanea, prurito
	non comune	edema angioneurotico ^a , edema facciale, iperidrosi
	rara	sindrome di Stevens-Johnson ^a , eritema multiforme ^a
	molto rara	necrolisi epidermica tossica ^a , DRESS ^b
Patologie renali e urinarie	comune	insufficienza renale, aumento della creatinemia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	non comune	ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	comune	affaticamento
	non comune	pigritia

^a Queste reazioni avverse sono state osservate in studi clinici diversi da DUET-1 e DUET-2.

^b Queste reazioni avverse sono state identificate grazie all'esperienza post-marketing con etravirina.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Rash

Il rash è stato più frequentemente di grado da lieve a moderato, in genere da maculare a maculopapulare o eritematoso, per lo più insorto nella seconda settimana di trattamento ed infrequente dopo la quarta settimana. Nella maggior parte dei casi, il rash è stato autolimitante, risolvendosi in linea di massima nell'arco di 1-2 settimane di terapia continua (vedere paragrafo 4.4). L'incidenza del rash è stata maggiore nelle pazienti di sesso femminile rispetto ai pazienti di sesso maschile nel braccio con etravirina negli studi clinici DUET (rash \geq grado 2 è stato riportato in 9/60 [15,0%] donne rispetto a 51/539 [9,5%] uomini; l'interruzione causata dal rash è stata riportata in 3/60 [5,0%] donne rispetto a 10/539 [1,9%] uomini) (vedere paragrafo 4.4). Non c'è stata alcuna differenza fra i sessi per gravità o interruzione del trattamento dovuta a rash. I dati clinici sono limitati e non è possibile escludere un aumento del rischio di reazioni cutanee in pazienti con anamnesi di reazione cutanea associata agli NNRTI (vedere paragrafo 4.4).

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da ricostituzione immunitaria

In pazienti con HIV con grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), è possibile che si instauri una reazione infiammatoria alle infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi

Sono stati segnalati casi di osteonecrosi, soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente riconosciuti, malattia da HIV a uno stadio avanzato o lunga esposizione alla terapia antiretrovirale di combinazione. La frequenza relativa non è nota (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica (dai 6 ai 18 anni di età)

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei pazienti pediatrici sono state comparabili a quelle osservate negli adulti. L'eruzione cutanea è stata riportata con maggiore frequenza nelle pazienti di sesso femminile rispetto ai pazienti di sesso maschile (eruzione cutanea \geq grado 2 è stata

riportata in 13/64 [20,3%] femmine *versus* 2/37 [5,4%] maschi; l'interruzione causata dall'eruzione cutanea è stata riportata in 4/64 [6,3%] femmine *versus* 0/37 [0%] maschi) (vedere paragrafo 4.4). Il più delle volte l'eruzione cutanea era da lieve a moderata, di tipo maculare/papulare e si è verificato nella seconda settimana della terapia. L'eruzione cutanea era autolimitante e generalmente si risolveva nell'arco di 1 settimana continuando la terapia.

Altre popolazioni speciali

Pazienti co-infetti con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

Nell'analisi combinata degli studi clinici DUET-1 e DUET-2, l'incidenza degli eventi a carico del fegato tendeva ad essere più alta nei pazienti coinfetti e trattati con etravirina rispetto ai pazienti coinfetti del gruppo placebo. INTELENCE deve essere impiegato con cautela in questa particolare categoria di pazienti (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati relativi al sovradosaggio sintomatico con etravirina ma è possibile che le reazioni avverse più frequenti di etravirina, ad es. eruzione cutanea, diarrea, nausea e cefalea possano essere i sintomi più comuni osservati. Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio da etravirina. Il trattamento del sovradosaggio da INTELENCE consiste in procedure di supporto generali, compresi il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione della condizione clinica del paziente. Poiché etravirina è fortemente legata alle proteine, è improbabile che la dialisi sia utile per l'eliminazione significativa del principio attivo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa), codice ATC: J05AG04.

Meccanismo d'azione

Etravirina è un NNRTI del virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 (HIV-1). Etravirina si lega direttamente alla trascrittasi inversa (RT) e blocca le attività della DNA polimerasi RNA-dipendente e DNA-dipendente, provocando la distruzione del sito catalitico dell'enzima.

Attività antivirale *in vitro*

Etravirina mostra un'attività contro il virus dell'HIV-1 di fenotipo selvaggio nelle linee dei linfociti T e delle cellule primarie, con valori mediani di EC₅₀ compresi fra 0,9 e 5,5 nM. Etravirina dimostra attività contro gli isolati primari del virus dell'HIV-1 gruppo M (sottotipi A, B, C, D, E, F, e G) e gruppo O, con valori di EC₅₀ compresi rispettivamente fra 0,3 e 1,7 nM e fra 11,5 e 21,7 nM. Benché etravirina dimostri di possedere un'attività *in vitro* contro il virus dell'HIV-2 di fenotipo selvaggio, con valori mediani di EC₅₀ compresi fra 5,7 e 7,2 µM, non è raccomandato il trattamento dell'infezione da virus dell'HIV-2 con etravirina in assenza di dati clinici. Etravirina conserva l'attività contro i ceppi virali dell'HIV-1 resistenti agli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa

e/o agli inibitori della proteasi. Inoltre, etravirina mostra un fold change (FC) in $EC_{50} \leq 3$ contro il 60% di 6.171 isolati clinici NNRTI-resistenti.

Resistenza

L'efficacia di etravirina in relazione alla resistenza ai NNRTI al basale è stata analizzata con etravirina somministrata in combinazione con darunavir/ritonavir (DUET- 1 e DUET-2). Gli Inibitori della Proteasi potenziati come darunavir/ritonavir, mostrano una più alta barriera alla resistenza in confronto ad altre classi di antiretrovirali. Il breakpoint per la ridotta efficacia con etravirina (>2 mutazioni associate ad etravirina al basale, vedere paragrafo studi clinici) si applica quando etravirina viene somministrata in combinazione con un inibitore della proteasi potenziato. Tale breakpoint può essere inferiore in una terapia antiretrovirale non contenente inibitori della proteasi potenziati.

Negli studi clinici di Fase III, DUET-1 e DUET-2, le mutazioni che si sono sviluppate più comunemente nei pazienti con fallimento virologico del regime terapeutico a base di etravirina sono state V108I, V179F, V179I, Y181C e Y181I, solitamente emerse in un ambito di mutazioni multiple associate a resistenza (RAMs) ad altri NNRTI. In tutti gli altri studi clinici condotti con etravirina nei pazienti infetti dal virus dell'HIV-1, sono emerse più comunemente le seguenti mutazioni: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C e H221Y.

Resistenza crociata

Dopo il fallimento virologico di un regime terapeutico a base di etravirina, non è raccomandato somministrare ai pazienti efavirenz e/o nevirapina.

Efficacia e sicurezza clinica

Pazienti adulti sottoposti a precedente trattamento

Studi registrativi

L'evidenza clinica dell'efficacia di etravirina si basa su dati a 48 settimane, derivanti da 2 studi clinici di Fase III, DUET-1 e DUET-2. Questi studi avevano il medesimo disegno ed è stata riscontrata analoga efficacia di etravirina in entrambi gli studi. I risultati riportati di seguito sono dati combinati dei due studi clinici.

Caratteristiche dello studio

- Disegno dello studio: randomizzato (1:1), in doppio cieco, controllato verso placebo.
- Trattamento: etravirina vs. placebo, in aggiunta a un regime di base (BR) comprendente darunavir/ritonavir (DRV/rtv), N(t)RTI selezionati dallo sperimentatore e utilizzo opzionale di enfuvirtide (ENF).
- Criteri di inclusione principali:
 - carica virale plasmatica di HIV-1 > 5.000 copie di HIV-1 RNA/mL allo screening
 - 1 o più mutazioni associate a resistenza (RAMs) a NNRTI allo screening o risultanti da una precedente analisi genotipica (cioè resistenza preesistente)
 - 3 o più mutazioni primarie associate all'uso di IP allo screening
 - trattamento antiretrovirale stabile da almeno 8 settimane.
- Stratificazione: la randomizzazione è stata stratificata per l'utilizzo previsto di ENF nel regime di base (BR), per l'utilizzo precedente di darunavir e per la carica virale allo screening.
- La risposta virologica è stata definita come il raggiungimento di carica virale non rilevabile confermata (< 50 copie di HIV-1 RNA/ml).

Tabella 3: Dati combinati degli studi clinici DUET-1 e DUET-2 alla settimana 48			
	Etravirina + BR N=599	Placebo + BR N=604	Differenza di trattamento (IC al 95%)
<i>Caratteristiche basali</i>			
HIV-1 RNA mediano plasmatico	4,8 log ₁₀ copie/ml	4,8 log ₁₀ copie/ml	
Conta mediana delle cellule CD4	99 x 10 ⁶ cellule/l	109 x 10 ⁶ cellule/l	
<i>Risultati</i>			
Carica virale non rilevabile confermata (< 50 copie di HIV-1 RNA/ml) ^a n (%)			
tutti i pazienti	363 (60,6%)	240(39,7%)	20,9% (15,3%; 26,4%) ^d
ENF <i>de novo</i>	109 (71,2%)	93 (58,5%)	12,8% (2,3%; 23,2%) ^f
ENF non <i>de novo</i>	254 (57,0%)	147 (33,0%)	23,9% (17,6%; 30,3%) ^f
< 400 copie di HIV-1 RNA/ml ^a n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%) ^d
Variatione media di HIV-1 RNA log ₁₀ dal basale (log ₁₀ copie/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c
Variatione media della conta delle cellule CD4 dal basale (x 10 ⁶ /l) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Ogni patologia indicante AIDS e/o n (%) di decessi	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9%; -0,9%) ^e

^a Attribuzioni sulla base dell'algoritmo TLOVR (TLOVR = *Time to Loss of Virologic Response*).

^b Non-completer) è un'attribuzione di fallimento (NC = F).

^c Le differenze di trattamento si basano sul metodo delle medie dei minimi quadrati di un modello ANCOVA che comprende fattori di stratificazione. P-value < 0,0001 per riduzione media di HIV-1 RNA; P-value = 0,0006 per variazione media della conta delle cellule CD4.

^d Intervallo di confidenza della differenza osservata per i tassi di risposta; P-value < 0,0001 dal modello di regressione logistica, compresi i fattori di stratificazione.

^e Intervallo di confidenza della differenza osservata per i tassi di risposta; P-value = 0,0408.

^f Intervallo di confidenza della differenza osservata per i tassi di risposta

; P-value dal test CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) con controllo dei fattori di stratificazione = 0,0199 per *de novo* e < 0,0001 per non *de novo*.

Poiché è stato riscontrato un effetto significativo di interazione fra il trattamento ed ENF, l'analisi primaria è stata condotta per 2 gruppi di ENF (pazienti ritrattati o non trattati con ENF *versus* pazienti trattati con ENF *de novo*). I risultati alla settimana 48 dai dati combinati degli studi DUET-1 e DUET-2 dimostrano che il braccio etravirina era superiore al braccio placebo indipendentemente se ENF veniva usato *de novo* (p = 0,0199) oppure no (p < 0,0001).

I risultati di questa analisi (settimana 48) dalla stratificazione di ENF sono mostrati in tabella 3.

Un numero significativamente ridotto di pazienti del braccio etravirina ha raggiunto un endpoint clinico (malattia e/o morte definita da AIDS) se comparati al braccio placebo (p = 0,0408).

La tabella 4 illustra l'analisi di sottogruppi della risposta virologica (definita come carica virale < 50 copie di HIV-1 RNA/ml) alla settimana 48, per carica virale al basale e conta basale dei CD4 (dati DUET combinati).

Tabella 4: Dati combinati degli studi clinici DUET-1 e DUET-2		
Sottogruppi	Percentuale di pazienti con HIV-1 RNA < 50 copie/ml alla settimana 48	
	Etravirina + BR N=599	Placebo + BR N=604
HIV-1 RNA basale		
< 30.000 copie/ml	75,8%	55,7%
≥ 30.000 e < 100.000 copie/ml	61,2%	38,5%
≥ 100.000 copie/ml	49,1%	28,1%
Conta dei CD4 al basale (x 10 ⁶ /l)		
< 50	45,1%	21,5%
≥ 50 e < 200	65,4%	47,6%
≥ 200 e < 350	73,9%	52,0%
≥ 350	72,4%	50,8%

Nota: Attribuzioni sulla base dell'algoritmo TLOVR (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response)

Analisi del genotipo/fenotipo basale e degli outcomes virologici

Negli studi clinici DUET-1 e DUET-2, la presenza al basale di 3 o più delle seguenti mutazioni: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A e G190S, (RAM a etravirina), è stata associata a una ridotta risposta virologica a etravirina (vedere la tabella 5). Queste singole mutazioni si sono verificate in presenza di RAMs per altri NNRTI. V179F non è mai stata presente senza Y181C.

Le conclusioni relative alla rilevanza di particolari mutazioni o di profili mutazionali sono soggette a variazione in presenza di dati aggiuntivi. Pertanto si raccomanda di consultare sempre gli attuali sistemi di interpretazione per valutare i risultati dei test di resistenza.

Tabella 5: Percentuale di pazienti con < 50 copie di HIV-1 RNA/ml alla settimana 48 per numero basale di RAM a etravirina nella popolazione esclusa per fallimento non virologico dei due studi clinici combinati, DUET-1 e DUET-2		
Numero basale di RAMs a etravirina*	Bracci dello studio con etravirina N=549	
	ENF riusata/non usata	ENF <i>de novo</i>
Tutti gli intervalli	63,3% (254/401)	78,4% (109/139)
0	74,1% (117/158)	91,3% (42/46)
1	61,3% (73/119)	80,4% (41/51)
2	64,1% (41/64)	66,7% (18/27)
≥ 3	38,3% (23/60)	53,3% (8/15)
	Bracci dello studio con placebo N=569	
Tutti gli intervalli	37,1% (147/396)	64,1% (93/145)

* RAMs a etravirina = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S

Nota: tutti i pazienti arruolati negli studi clinici DUET hanno ricevuto un regime terapeutico di base con darunavir/rtv, NRTI selezionati dallo sperimentatore ed utilizzo opzionale di enfuvirtide.

La presenza di K103N da sola, che è stata la mutazione associata all'uso di NNRTI con prevalenza maggiore negli studi clinici DUET-1 e DUET-2 al basale, non è stata identificata come una mutazione associata alla resistenza a etravirina. Inoltre, la presenza di questa mutazione da sola non ha interferito con la risposta nel braccio con etravirina. Ulteriori dati sono necessari per una valutazione conclusiva dell'influenza di K103N quando associata ad altre mutazioni da NNRTI.

I dati ricavati dagli studi clinici DUET indicano che il fold change (FC) basale in EC₅₀ per etravirina è stato un fattore predittivo degli outcomes virologici, con risposte gradualmente ridotte al di sopra di FC 3 ed FC 13.

I sottogruppi di FC si basano sulla popolazione di pazienti selezionata negli studi clinici DUET-1 e DUET-2 e non sono destinati a rappresentare breakpoint di suscettibilità clinica definitivi per etravirina.

Confronto esplorativo testa a testa con un inibitore della proteasi nei pazienti naïve all'inibitore della proteasi (studio clinico TMC125-C227)

TMC125-C227 era uno studio clinico esplorativo, randomizzato, in aperto, controllato con farmaco attivo, volto alla valutazione del profilo di efficacia e di sicurezza di etravirina in un regime di trattamento non approvato per l'attuale indicazione. Nello studio TMC125-C227, è stata somministrata etravirina (N=59) unitamente a 2 NRTI selezionati dallo sperimentatore (vale a dire, senza alcun IP potenziato con ritonavir) e confrontato con un'associazione di un IP e di 2 NRTI (N=57), selezionata dallo sperimentatore. La popolazione dello studio comprendeva pazienti naïve all'IP, già trattati con NNRTI con evidenza clinica di resistenza agli NNRTI.

Alla settimana 12, la risposta virologica è stata maggiore nel gruppo di controllo con l'IP (-2,2 log₁₀ copie/ml dal basale; n=53) rispetto al gruppo trattato con etravirina (-1,4 log₁₀ copie/ml dal basale; n=40). Questa differenza fra i bracci di trattamento degli studi clinici è stata statisticamente significativa.

Sulla base di questi risultati, etravirina non è raccomandata in associazione terapeutica solo con N(t)RTI in pazienti con precedente fallimento virologico in regime terapeutico contenente un NNRTI e N(t)RTI.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici precedentemente trattati (di età compresa tra i 6 e i 18 anni)

PIANO è uno studio clinico di Fase II a braccio singolo per la valutazione della farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di etravirina in 101 pazienti pediatrici con infezione da HIV-1 precedentemente trattati con antiretrovirali di età compresa tra i 6 e i 18 anni con un peso corporeo di almeno 16 kg. Lo studio ha arruolato pazienti in trattamento con antiretrovirali in regime stabilizzato ma in fallimento virologico con una carica virale plasmatica confermata di HIV-1 RNA ≥ 500 copie/ml. È stata richiesta la sensibilità del virus a etravirina allo screening.

La mediana al basale di HIV-1 RNA plasmatica era 3,9 log₁₀ copie/ml, e la mediana al basale della conta cellulare CD4 era 385 x 10⁶ cell/l.

Tabella 6: Risposte virologiche (ITT - TLOVR), variazione della carica virale rispetto al basale in log₁₀ (NC = F) e variazione rispetto al basale della percentuale di CD4 e della conta cellulare (NC = F) alla settimana 24 degli studi TMC125-C213 e DUET aggregati				
Studio Età al momento dello screening Gruppo di trattamento	TMC125-C213 6 to < 12 anni ETR N=41	TMC125-C213 12 to < 18 anni ETR N=60	TMC125-C213 6 to < 18 anni ETR N=101	Studi DUET combinati ≥ 18 anni ETR N=599
Parametri virologici				
Carica virale < 50 copie/ml alla settimana 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Carica virale < 400 copie/ml alla settimana 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
≥ 1 log ₁₀ diminuzione dal basale alla settimana 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
variazione dal basale della carica virale in log ₁₀ (copie/ml) alla settimana 24, media (SE) e mediana (range)	-1,62 (0,21) -1,68 (-4,3; 0,9)	-1,44 (0,17) -1,68 (-4,0; 0,7)	-1,51 (0,13) -1,68 (-4,3; 0,9)	-2,37 (0,05) -2,78 (-4,6; 1,4)

Parametri immunologici				
variazione dal basale della conta cellulare dei CD4 (x 10 ⁶ cells/l), media (SE) e mediana (range)	125 (33,0) 124 (-410; 718)	104 (17,5) 81 (-243; 472)	112 (16,9) 108 (-410; 718)	83,5 (3,64) 77,5 (-331; 517)
variazione dal basale della percentuale di CD4, mediana (range)	4% (-9; 20)	3% (-4; 14)	4% (-9; 20)	3% (-7; 23)

N = numero di soggetti con dati; n = numero di osservazioni.

Alla settimana 48 il 53,5% di tutti i pazienti pediatrici aveva una carica virale non rilevabile confermata < 50 HIV-1 RNA copie/ml, in accordo con l'algoritmo TLVOR. La proporzione dei pazienti pediatrici con < 400 HIV-1 RNA copie/ml è stata del 63,4%. La variazione media in HIV-1 RNA plasmatico dal basale alla settimana 48 è stata -1,53 log₁₀ copie/ml e l'aumento della conta cellulare media di CD4 dal basale è stata 156 x 10⁶ cells/l.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con INTELENCE in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana, condizione descritta nella decisione del piano di investigazione pediatrica (*Paediatric Investigation Plan*, PIP), nell'indicazione autorizzata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Gravidanza e postpartum

Etravirina (200 mg due volte al giorno) è stata valutata in combinazione con altri farmaci antiretrovirali, in uno studio con 15 donne gravide durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza e nel postpartum. È stato dimostrato che l'esposizione totale ad etravirina è stata generalmente più alta durante la gravidanza se comparata al postpartum, e inferiore l'esposizione di etravirina non legata (vedere paragrafo 5.2). In questo studio non ci sono stati nuovi risultati inerenti alla sicurezza clinicamente rilevanti nelle madri o nei neonati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di etravirina sono state valutate in soggetti adulti sani e in pazienti adulti e pediatrici infettati dal virus dell'HIV-1 già sottoposti a un trattamento farmacologico. L'esposizione a etravirina è stata più bassa (35-50%) nei pazienti con infezione del virus dell'HIV-1 rispetto ai soggetti sani.

Tabella 7: Stime di farmacocinetica di popolazione di etravirina 200 mg due volte al giorno in pazienti adulti con infezione da HIV-1 (dati aggregati dagli studi clinici di Fase III alla settimana 48)*	
Parametri	Etravirina 200 mg due volte al giorno N = 575
AUC _{12h} (ng·h/ml)	
Media geometrica ± Deviazione Standard	4,522 ± 4,710
Mediana (Range)	4,380 (458 – 59,084)
C _{0h} (ng/ml)	
Media geometrica ± Deviazione Standard	297 ± 391
Mediana (Range)	298 (2 – 4,852)

* Tutti i pazienti con infezione da HIV-1 arruolati negli studi clinici di Fase III hanno ricevuto darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno nell'ambito del loro regime di base. Pertanto, le stime dei parametri di farmacocinetica mostrati in tabella tengono in considerazione le riduzioni nei parametri di farmacocinetica di etravirina a causa della co-somministrazione di etravirina con darunavir/ritonavir.

Nota: la EC50 aggiustata tenendo conto del legame alle proteine plasmatiche per le cellule MT4 infettate con HIV-1/IIIB *in vitro* = 4 ng/ml.

Assorbimento

Etravirina non è disponibile in formulazione endovenosa, quindi, la biodisponibilità assoluta di etravirina non è nota. Dopo somministrazione orale in concomitanza di un pasto, la concentrazione plasmatica massima di etravirina viene raggiunta generalmente entro 4 ore.

Nei soggetti sani, l'assorbimento di etravirina non è influenzato dalla co-somministrazione di ranitidina o di omeprazolo per via orale, medicinali noti per aumentare il pH gastrico.

Effetto del cibo sull'assorbimento

L'esposizione sistemica (AUC) a etravirina si è ridotta di circa il 50%, quando etravirina è stata somministrata in condizioni di digiuno, rispetto alla somministrazione dopo un pasto. Pertanto, INTELENCE deve essere assunto dopo un pasto.

Distribuzione

Etravirina si lega con le proteine plasmatiche per circa il 99,9%, principalmente con albumina (99,6%) e α 1-glicoproteina acida (97,66%-99,02%) *in vitro*. Nell'uomo non è stata valutata la distribuzione di etravirina in compartimenti diversi da quello plasmatico (ad es. il liquido cerebrospinale, le secrezioni del tratto genitale).

Biotrasformazione

Gli esperimenti *in vitro* condotti su microsomi epatici umani (HLM) evidenziano che etravirina è sottoposta principalmente a un metabolismo ossidativo da parte del sistema del citocromo epatico CYP450 (CYP3A) e, con minore entità, dalla famiglia del CYP2C, con successiva glucuronidazione.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di una dose di etravirina marcata con isotopo radioattivo ^{14}C , la dose somministrata di ^{14}C -etravirina che può essere rintracciata nelle feci e nelle urine è rispettivamente del 93,7% e dell'1,2%. Nelle feci la percentuale di etravirina non modificata era compresa fra l'81,2% e l'86,4% della dose somministrata. È probabile che l'etravirina non modificata riscontrata nelle feci sia il farmaco non assorbito. Nelle urine non è stata osservata etravirina non modificata. L'emivita di eliminazione finale di etravirina è stata di circa 30-40 ore.

Popolazioni speciali di pazienti

Pazienti pediatrici (di età compresa tra i 6 e i 18 anni)

La farmacocinetica di etravirina in 101 pazienti pediatrici con infezione da HIV-1 precedentemente trattati, di età compresa tra i 6 e i 18 anni e peso corporeo di almeno 16 kg, ha mostrato che i dosaggi somministrati in base al peso corporeo sono risultati in una esposizione ad etravirina comparabile agli adulti che hanno assunto etravirina 200 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 5.2) quando somministrato ad una dose corrispondente ai 5,2 mg/kg due volte al giorno. I valori di farmacocinetica di popolazione per etravirina $\text{AUC}_{12\text{h}}$ e $\text{C}_{0\text{h}}$ sono sintetizzate nella tabella seguente.

Tabella 8: Valori di farmacocinetica di popolazione di etravirina (tutte le dosi combinate) nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 18 anni con infezione da HIV-1 precedentemente trattati (PIANO analisi alla settimana 48)	
Parametri	Etravirina N = 101
$\text{AUC}_{12\text{h}}$ (ng•h/ml)	
Media geometrica \pm Deviazione Standard	3,729 \pm 4,305
Mediana (Range)	4,560 (62 - 28,865)
$\text{C}_{0\text{h}}$ (ng/ml)	
Media geometrica \pm Deviazione Standard	205 \pm 342
Mediana (Range)	287 (2 - 2,276)

Pazienti pediatrici (di età inferiore ai 6 anni)

La farmacocinetica di etravirina nei pazienti pediatrici con meno di 6 anni di età è attualmente in fase di sperimentazione. I dati a disposizione sono insufficienti al momento per raccomandare una dose nei pazienti pediatrici con età inferiore ai 6 anni o con peso corporeo inferiore ai 16 kg (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

L'analisi farmacocinetica nella popolazione di pazienti infettati dal virus dell'HIV ha evidenziato che il profilo farmacocinetico di etravirina non è notevolmente diverso nell'intervallo di età valutato (fra 18 e 77 anni), con 6 pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Sesso

Non sono state osservate differenze significative del profilo farmacocinetico fra pazienti di sesso maschile e femminile. Negli studi era stato arruolato un numero limitato di pazienti di sesso femminile.

Razza

L'analisi farmacocinetica di popolazione di etravirina nei pazienti infetti dal virus dell'HIV non ha evidenziato alcuna differenza apparente nell'esposizione a etravirina fra razze caucasica, ispanica e di colore. Il profilo farmacocinetico non è stato valutato in modo sufficiente in altre razze.

Insufficienza epatica

Etravirina è metabolizzata ed eliminata principalmente a livello epatico. In uno studio clinico che ha posto a confronto 8 pazienti con insufficienza epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh) con 8 pazienti di controllo e 8 pazienti con insufficienza epatica di grado moderato (Classe B di Child-Pugh) con 8 pazienti di controllo, la disponibilità farmacocinetica di dosi multiple di etravirina non è stata alterata nei pazienti con insufficienza epatica di grado da lieve a moderato. Tuttavia, non sono state valutate le concentrazioni di frazione non legata. Si può prevedere un aumento dell'esposizione alla frazione non legata. Non è indicato alcun aggiustamento della dose, anche se si consiglia di adottare cautela nei pazienti con insufficienza epatica di grado moderato. INTELENCE non è stato studiato nei pazienti affetti da insufficienza epatica grave (Classe C di Child-Pugh) e il suo impiego non è pertanto raccomandato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Coinfezione con virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

L'analisi farmacocinetica di popolazione degli studi clinici DUET-1 e DUET-2 ha evidenziato una clearance ridotta (potenzialmente responsabile dell'aumento dell'esposizione e dell'alterazione del profilo di sicurezza) per etravirina nei pazienti infettati con virus dell'HIV-1 e coinfeziti con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C. Tenuto conto dei dati limitati disponibili per i pazienti coinfeziti da epatite B e/o epatite C, occorre adottare particolare cautela quando INTELENCE viene impiegato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Insufficienza renale

Non è stato studiato alcun profilo farmacocinetico di etravirina nei pazienti affetti da insufficienza renale. I risultati ricavati da uno studio di bilancio di massa con etravirina marcata con isotopo radioattivo ¹⁴C hanno dimostrato che < 1,2% della dose di etravirina somministrata viene escreta nell'urina. Il farmaco non modificato non è stato rintracciato nell'urina, quindi si prevede che l'impatto dell'insufficienza renale sull'eliminazione di etravirina sia minimo. Poiché etravirina mostra un'elevata affinità per le proteine plasmatiche, è improbabile che l'emodialisi o la dialisi peritoneale riescano a eliminarne quantità significative (vedere paragrafo 4.2).

Gravidanza e postpartum

Lo studio TMC114HIV3015 ha valutato etravirina 200 mg due volte al giorno in associazione con altri farmaci antiretrovirali in 15 donne gravide durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza e il postpartum.

L'esposizione totale ad etravirina dopo l'assunzione di etravirina 200 mg due volte al giorno come parte di un regime antiretrovirale è stata generalmente più alta durante la gravidanza se comparata al postpartum (vedere Tabella 9).

Le differenze sono state meno accentuate per l'esposizione di etravirina non legata. Nelle donne che hanno ricevuto etravirina 200 mg due volte al giorno, sono stati osservati valori medi più alti di C_{max} , AUC_{12h} e C_{min} durante la gravidanza rispetto al postpartum. Durante il 2° e il 3° trimestre di gravidanza i valori medi di questi parametri erano comparabili.

Tabella 9: Risultati farmacocinetici di etravirina totale dopo la somministrazione di etravirina 200 mg due volte al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il 2° e il 3° trimestre di gravidanza e nel postpartum			
Farmacocinetica di etravirina Media ± SD (mediana)	Etravirina 200 mg due volte al giorno postpartum N = 10	Etravirina 200 mg due volte al giorno 2° trimestre N = 13	Etravirina 200 mg due volte al giorno 3° trimestre N = 10^a
C_{min} , ng/mL	269 ± 182 (284)	383 ± 210 (346)	349 ± 103 (371)
C_{max} , ng/mL	569 ± 261 (528)	774 ± 300 (828)	785 ± 238 (694)
AUC_{12h} , h*ng/mL	5.004 ± 2.521 (5.246)	6.617 ± 2.766 (6.836)	6.846 ± 1.482 (6.028)

^a n = 9 per l' AUC_{12h}

Ogni soggetto è stato utilizzato come il controllo di se stesso, e con un confronto intra-individuale, i valori di C_{min} , C_{max} e AUC_{12h} di etravirina totale erano 1,2, 1,4 e 1,4 volte più alti, rispettivamente, durante il 2° trimestre di gravidanza in confronto al postpartum, e 1,1, 1,4 e 1,2 volte più alti, rispettivamente, durante il 3° trimestre di gravidanza in confronto al postpartum.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi tossicologici negli animali con l'impiego di etravirina nei topi, ratti, conigli e cani. Nei topi, i principali organi bersaglio identificati sono stati fegato e sistema della coagulazione. Cardiomiopatia emorragica è stata riscontrata solo nei topi maschi e ritenuta secondaria a coagulopatia grave, mediata dal ciclo della vitamina K. Nel ratto, i principali organi bersaglio identificati sono stati fegato, tiroide e sistema della coagulazione. L'esposizione nei topi è stata equivalente a quella nell'uomo, mentre nei ratti è stata inferiore all'esposizione clinica alla dose raccomandata. Nel cane, sono state osservate variazioni epatobiliari alle esposizioni di circa 8 volte più elevate di quelle riscontrate nell'uomo alla dose raccomandata (200 mg due volte al giorno).

In uno studio condotto sui ratti, non sono stati riscontrati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità a livelli di esposizione equivalenti a quelli osservati nell'uomo alla dose clinicamente raccomandata. Con etravirina non è stato riscontrato alcun effetto teratogeno in ratti e conigli alle esposizioni equivalenti a quelle osservate nell'uomo alla dose clinica raccomandata. Etravirina non ha avuto alcun effetto sullo sviluppo della prole durante l'allattamento o nel periodo di post-svezzamento a esposizioni materne equivalenti a quelle osservate alla dose clinica raccomandata.

Etravirina non è risultata cancerogena nei ratti e nei topi maschi. Nei topi femmina è stato osservato un aumento dell'incidenza di adenomi epatocellulari e carcinomi. Le evidenze epatocellulari riscontrate nei topi femmina sono generalmente considerate roditori-specifiche, associate all'induzione enzimatica epatica e di rilevanza limitata negli umani. Ai maggiori dosaggi studiati, l'esposizione sistemica (basata sull' AUC) ad etravirina era 0,6 volte (topi) e tra 0,2 e 0,7 volte (ratti) rispetto a quella osservata negli umani alla dose terapeutica raccomandata (200 mg due volte al giorno). Dagli studi *in vitro* e *in vivo* condotti su etravirina, non è risultata alcuna evidenza clinica di potenziale mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

INTELENCE 25 mg compresse

Ipromellosa
Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Sodio croscarmellosso
Magnesio stearato
Lattosio monoidrato

INTELENCE 100 mg compresse

Ipromellosa
Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Sodio croscarmellosso
Magnesio stearato
Lattosio monoidrato

INTELENCE 200 mg compresse

Ipromellosa
Cellulosa microcristallina silicizzata
Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Sodio croscarmellosso
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

INTELENCE 25 mg compresse

2 anni.
8 settimane dopo l'apertura del flacone.

INTELENCE 100 mg compresse

2 anni.

INTELENCE 200 mg compresse

2 anni.
6 settimane dopo l'apertura del flacone.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel flacone originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità. Non togliere i sacchetti di dissecante.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

INTELENCE 25 mg compresse

Il flacone è un flacone in plastica di polietilene ad alta densità (HDPE) contenente 120 compresse e 2 sacchetti di dissecante, dotato di una chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino. Ogni confezione contiene un flacone.

INTELENCE 100 mg compresse

Il flacone è un flacone in plastica di polietilene ad alta densità (HDPE) contenente 120 compresse e 3 sacchetti di dissecante, dotato di una chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino. Ogni confezione contiene un flacone.

INTELENCE 200 mg compresse

Il flacone è un flacone in plastica di polietilene ad alta densità (HDPE) contenente 60 compresse e 3 sacchetti di dissecante, dotato di una chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino. Ogni confezione contiene un flacone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse intere possono disciogliere le compresse in un bicchiere d'acqua.

Il paziente deve essere istruito per fare quanto segue:

- mettere le compresse in 5 ml (1 cucchiaino da the) di acqua, o abbastanza liquido da almeno coprire il medicinale;
- mescolare bene fino a quando l'acqua sembra latte;
- se desiderato, aggiungere più acqua o in alternativa succo di arancia o latte (i pazienti non devono mettere le compresse in succo di arancia o latte senza prima aggiungere l'acqua);
- bere immediatamente;
- sciacquare più volte il bicchiere con acqua, succo di arancia o latte e bere completamente ogni volta al fine di essere sicuri che il paziente prenda l'intera dose.

L'uso di bevande calde (> 40°C) o gassate deve essere evitato.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 agosto 2008

Data dell'ultimo rinnovo: 28 agosto 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7) della direttiva 2001/83/CE e eventuali aggiornamenti successivi pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di Gestione del Rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).