RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

INTELENCE 25 mg comprimés
INTELENCE 100 mg comprimés
INTELENCE 200 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

INTELENCE 25 mg comprimés

Chaque comprimé contient 25 mg d'étravirine.

Excipients à effet notoire :
Chaque comprimé contient 40 mg de lactose (monohydraté).
Chaque comprimé contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, et est essentiellement sans sodium.

INTELENCE 100 mg comprimés

Chaque comprimé contient 100 mg d'étravirine.

Excipients à effet notoire :
Chaque comprimé contient 160 mg de lactose (monohydraté).
Chaque comprimé contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, et est essentiellement sans sodium.

INTELENCE 200 mg comprimés

Chaque comprimé contient 200 mg d'étravirine.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, et est essentiellement sans sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

INTELENCE 25 mg comprimés

Comprimé
Comprimé ovale, sécable, blanc à blanc cassé, portant l'inscriptions « TMC » gravée sur une face.
Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.

INTELENCE 100 mg comprimés

Comprimé
Comprimé ovale, blanc à blanc cassé portant les inscriptions « T125 » gravée sur une face et « 100 » gravée sur l'autre face.

INTELENCE 200 mg comprimés

Comprimé
Comprimé biconvexe, oblong, blanc à blanc cassé, portant l'inscription « T200 » gravée sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

INTELENCE, en association avec un inhibiteur de protéase boosté et d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes pré-traités par des antirétroviraux et chez les enfants et adolescents à partir de l'âge de 2 ans pré-traités par des antirétroviraux (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

INTELENCE doit toujours être utilisé en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

Adultes
La dose recommandée d'étravirine chez les adultes est de 200 mg (un comprimé à 200 mg ou deux comprimés à 100 mg) à prendre par voie orale, deux fois par jour, après un repas (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique (âgée de 2 ans à moins de 18 ans)
La dose d'étravirine recommandée chez les patients pédiatriques (âgés de 2 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 10 kg) est fonction du poids corporel (voir tableau ci-dessous).Les comprimés d'INTELENCE doivent être pris par voie orale, après un repas (voir rubrique 5.2).

Tableau 1 : Dose d'étravirine recommandée chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans

Poids corporel	Dose	Comprimés
≥ 10 à < 20 kg	100 mg deux fois par jour	quatre comprimés de 25 mg deux fois par jour ou un comprimé de 100 mg deux fois par jour
≥ 20 à < 25 kg	125 mg deux fois par jour	cinq comprimés de 25 mg deux fois par jour ou un comprimé de 100 mg et un comprimé de 25 mg deux fois par jour
≥ 25 à < 30 kg	150 mg deux fois par jour	six comprimés de 25 mg deux fois par jour ou un comprimé de 100 mg et deux comprimés de 25 mg deux fois par jour
≥ 30 kg	200 mg deux fois par jour	huit comprimés de 25 mg deux fois par jour ou deux comprimés de 100 mg deux fois par jour ou un comprimé de 200 mg deux fois par jour

Oubli d'une dose

Si le patient oublie une dose d'INTELENCE dans les 6 heures qui suivent l'horaire de la prise habituelle, il doit prendre la dose oubliée dès que possible après un repas et prendre ensuite la dose suivante à l'heure habituelle. Si le patient oublie une dose plus de 6 heures après l'horaire de la prise habituelle, il ne doit pas prendre la dose oubliée et simplement poursuivre le schéma posologique habituel.

Si un patient vomit dans les 4 heures après avoir pris le médicament, une autre dose d'INTELENCE doit être prise le plus tôt possible après un repas. Si un patient vomit plus de 4 heures après avoir pris le médicament, il n'a pas besoin de prendre une autre dose avant la prochaine prise prévue.

Sujets âgés
L'information disponible concernant l'utilisation d'INTELENCE chez les patients de plus de 65 ans est limitée (voir rubrique 5.2), en conséquence des précautions doivent être prises dans cette population.

Insuffisance hépatique :
Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh classe A ou B). INTELENCE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Les paramètres pharmacocinétiques de l'étravirine n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). En conséquence, INTELENCE n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale :
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique (âgée de moins de 2 ans)
INTELENCE ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Les données actuellement disponibles pour les enfants âgés de 1 à 2 ans sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 et suggèrent que, dans cette tranche d'âge, les bénéfices ne l'emportent pas sur les risques. Aucune donnée n'est disponible pour les enfants âgés de moins de 1 an.

Mode d'administration

Voie orale.
Les patients doivent être informés qu'ils doivent avaler le(s) comprimé(s) en entier avec une boisson telle que de l'eau. Les patients qui ne peuvent pas avaler le(s) comprimé(s) en entier peuvent disperser le(s) comprimé(s) dans un verre d'eau (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions concernant la dispersion du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec elbasvir/grazoprevir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

INTELENCE doit être associé de façon optimale à d'autres antirétroviraux qui sont actifs sur le virus du patient (voir rubrique 5.1).

Une diminution de la réponse virologique à l'étravirine a été observée chez les patients porteurs de souches virales présentant 3 mutations ou plus parmi les mutations suivantes V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V et G190A/S (voir rubrique 5.1).

Les conclusions concernant la pertinence de certaines mutations ou profils de mutations sont susceptibles d'être modifiées en fonction de nouvelles données et il est recommandé de toujours consulter les systèmes d'interprétation en vigueur pour l'analyse des résultats des tests de résistance.

Hormis les données d'interaction médicamenteuse (voir rubrique 4.5) aucune donnée n'est disponible sur l'association de l'étravirine avec le raltégravir ou le maraviroc.

Réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères

Des réactions cutanées sévères ont été rapportées avec l'étravirine. Dans les essais cliniques, la survenue de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythème polymorphe a rarement été rapportée (< 0,1 %). Le traitement avec INTELENCE doit être interrompu en cas de survenue de réaction cutanée sévère.

Les données cliniques sont limitées et une augmentation du risque de réactions cutanées chez les patients ayant des antécédents de réactions cutanées sous INNTI ne peut être exclue. La prudence est requise chez ces patients, spécialement en cas d'antécédent de réaction cutanée sévère.

Des cas sévères de syndromes d'hypersensibilité, dont des syndromes DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) et de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), d'évolution parfois fatale, ont été rapportés avec l'utilisation d'étravirine (voir rubrique 4.8). Les manifestations cliniques du syndrome DRESS se caractérisent par la survenue d'une éruption cutanée, de la fièvre, une éosinophilie et une atteinte systémique (incluant, mais non limitée à, une éruption cutanée sévère, ou une éruption cutanée accompagnée de : fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, bulles, lésions buccales, conjonctivite, hépatite et éosinophilie). Le délai d'apparition est généralement de 3 à 6 semaines et l'évolution est, dans la plupart des cas, favorable après arrêt du traitement et instauration d'une corticothérapie.

En cas de survenue d'une éruption cutanée sévère ou d'une réaction d'hypersensibilité sévère, les patients doivent être informés de la nécessité de consulter leur médecin. Le traitement par INTELENCE doit être arrêté immédiatement en cas de diagnostic d'hypersensibilité.

Un retard dans l'arrêt du traitement par INTELENCE après l'apparition d'une éruption cutanée sévère peut mettre en jeu le pronostic vital.

Chez les patients dont le traitement a été arrêté en raison de réactions d'hypersensibilité, le traitement par INTELENCE ne doit pas être réintroduit.

Eruptions cutanées

Des éruptions cutanées ont été rapportées avec l'étravirine. Le plus souvent, les éruptions cutanées ont été légères à modérées, apparaissant au cours de la deuxième semaine de traitement et ont été peu fréquentes après la quatrième semaine. Dans la plupart des cas, les éruptions cutanées régressaient spontanément et disparaissaient généralement en 1 à 2 semaines avec la poursuite du traitement. Lors de la prescription d'INTELENCE chez une femme, les prescripteurs doivent être informés que l'incidence des éruptions cutanées a été plus élevée chez les femmes (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

Pour les enfants qui ne peuvent pas avaler le ou les comprimés en entier, les comprimés peuvent être dispersés dans un liquide. Cela ne doit être envisagé que si l'enfant peut prendre la totalité de la dose du ou des comprimés dispersés dans un liquide (voir rubriques 4.2 et 6.6). L'importance de consommer la totalité de la dose doit être soulignée auprès de l'enfant et de son soignant pour éviter une exposition trop faible et un manque de réponse virologique. En cas de doute sur la capacité de l'enfant à prendre la totalité de la dose du ou des comprimés dispersés dans un liquide, un traitement par un autre médicament antirétroviral doit être envisagé.

Sujets âgés

L'expérience chez les patients âgés est limitée : dans les essais de phase III, 6 patients âgés de 65 ans ou plus et 53 patients âgés de 56 à 64 ans ont reçu de l'étravirine. Le type et l'incidence des effets indésirables chez les patients de plus de 55 ans ont été similaires à ceux des patients plus jeunes (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Grossesse

Etant donné l'augmentation de l'exposition à l'étravirine pendant la grossesse, des précautions doivent être prises chez les patientes enceintes qui doivent prendre d'autres médicaments associés ou qui ont des comorbidités pouvant augmenter davantage l'exposition à l'étravirine.

Patients présentant des pathologies associées

Insuffisance hépatique
L'étravirine est principalement métabolisée et éliminée par le foie et fortement liée aux protéines plasmatiques. Des effets liés à l'exposition à la fraction libre peuvent être attendus (ils n'ont pas été étudiés) et en conséquence, la prudence est conseillée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. L'étravirine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) et par conséquent son utilisation chez ce groupe de patients n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC)
La prudence est requise chez les patients co-infectés par les virus de l'hépatite B ou C car les données disponibles sont limitées. Une possible augmentation du risque d'élévation des enzymes hépatiques ne peut être exclue.

Poids corporel et paramètres métaboliques
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des agents pathogènes opportunistes asymptomatiques ou résiduels peut survenir et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumopathies dues à *Pneumocystis jiroveci*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8).

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Interactions avec d'autres médicaments

Il n'est pas recommandé d'associer l'étravirine et le tipranavir/ritonavir, en raison d'une forte interaction pharmacocinétique (diminution de l'ASC de l'étravirine de 76%) qui pourrait diminuer de façon significative la réponse virologique à l'étravirine.

L'association de l'étravirine avec le daclatasvir, l'atazanavir/cobicistat ou le darunavir/cobicistat n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Pour plus d'informations sur les interactions avec d'autres médicaments voir rubrique 4.5.

Intolérance au lactose et déficience en lactase

INTELENCE 25 mg comprimés
Chaque comprimé contient 40 mg de lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

INTELENCE 100 mg comprimés
Chaque comprimé contient 160 mg de lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments qui modifient l'exposition à l'étravirine

L'étravirine est métabolisée par CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19 suivi par une glucuronoconjugaison des métabolites par l'uridine diphosphate glucuronosyl-transferase (UDPGT). Les médicaments inducteurs du CYP3A4, du CYP2C9 ou du CYP2C19 peuvent augmenter la clairance de l'étravirine, ce qui conduit à une diminution des concentrations plasmatiques de l'étravirine.
La co-administration d'étravirine avec des médicaments inhibiteurs du CYP3A4, du CYP2C9 ou du CYP2C19 peut diminuer la clairance de l'étravirine et peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'étravirine.

Médicaments dont l'exposition est modifiée par l'utilisation de l'étravirine

L'étravirine est un faible inducteur du CYP3A4. La co-administration d'étravirine avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui peut diminuer ou raccourcir leurs effets thérapeutiques.
L'étravirine est un faible inhibiteur du CYP2C9 et du CYP2C19. L'étravirine est aussi un faible inhibiteur de la glycoprotéine P. Sa co-administration avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2C9 ou le CYP2C19, ou transportés par la glycoprotéine P, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique ou modifier leur profil d'effets indésirables.

Les interactions connues et théoriques avec une sélection de médicaments anti-rétroviraux et non anti-rétroviraux sont décrites dans le tableau 2. Le tableau n'est pas exhaustif.

Tableau d'interactions
Les interactions entre l'étravirine et les médicaments co-administrés sont décrits dans le tableau 2 (une augmentation est symbolisée par « ↑ », une diminution par « ↓ » et aucune modification par « ↔ », non réalisé par « NR », intervalle de confiance par « IC »).

Tableau 2 : Interactions et recommandations de dose avec les autres médicaments

Médicaments par classe thérapeutique	**Effets sur les concentrations médicamenteuses Méthode des moindres carrés Ratio moyen (IC 90% ; 1,00 = pas d'effet)**	**Recommandations concernant la co-administration**
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
INTI		
Didanosine 400 mg une fois par jour	<u>didanosine</u> ASC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C_{min} NR C_{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>étravirine</u> ASC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C_{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) C_{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Pas d'effet significatif sur les paramètres PK de la didanosine et de l'étravirine. INTELENCE et la didanosine peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
Ténofovir disoproxil 245 mg une fois par jour[b]	<u>ténofovir</u> ASC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C_{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) C_{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) <u>étravirine</u> ASC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C_{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) C_{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Pas d'effet significatif sur les paramètres PK du ténofovir et de l'étravirine. INTELENCE et le ténofovir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
Autres INTI	Non étudié, mais aucune interaction n'est attendue compte tenu de la voie d'élimination principalement rénale pour les autres INTI (ex abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine et zidovudine).	INTELENCE peut être utilisé avec ces INTI sans adaptation posologique.
INNTI		
Efavirenz Névirapine Rilpivirine	Il n'a été montré aucun bénéfice à associer deux INNTI. L'association de l'étravirine avec l'éfavirenz ou la névirapine peut entraîner une diminution significative de la concentration plasmatique de l'étravirine et la perte d'effet thérapeutique de l'étravirine. L'association de l'étravirine avec la rilpivirine peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de la rilpivirine et la perte d'effet thérapeutique de la rilpivirine.	Il n'est pas recommandé de co-administrer INTELENCE avec d'autres INNTI.
Inhibiteurs de la Protéase (IP) du VIH – Non boostés (sans co-administration de ritonavir à faible dose)		
Indinavir	L'association de l'étravirine avec l'indinavir peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques d'indinavir et une perte d'effet thérapeutique de l'indinavir.	Il n'est pas recommandé de co-administrer INTELENCE avec l'indinavir.
IP du VIH - Boostés avec une faible dose de ritonavir		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour	<u>atazanavir</u> ASC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C_{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) C_{max} ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>étravirine</u> ASC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C_{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) C_{max} ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE et atazanavir/ritonavir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.

Darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour	darunavir ASC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C_{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) C_{max} ↔ 1,11 (1,01-1,22) étravirine ASC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C_{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) C_{max} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE et darunavir/ritonavir peuvent être utilisés sans adaptation posologique (voir aussi rubrique 5.1).
Fosamprénavir/ ritonavir 700/100 mg deux fois par jour	amprénavir ASC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C_{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) C_{max} ↑ 1,62 (1,47-1,79) étravirine ASC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Il peut être nécessaire de réduire la dose d'amprénavir/ritonavir et de fosamprénavir/ritonavir en cas d'association avec INTELENCE. La solution orale peut être utilisée pour la réduction de la dose.
Lopinavir/ritonavir (comprimé) 400/100 mg deux fois par jour	lopinavir ASC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C_{min} ↓ 0,80 (0,73-0,88) C_{max} ↔ 0,89 (0,82-0,96) étravirine ASC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C_{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) C_{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE et lopinavir/ritonavir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
Saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg deux fois par jour	saquinavir ASC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C_{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) C_{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) étravirine ASC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C_{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) C_{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE et saquinavir/ritonavir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg deux fois par jour	tipranavir ASC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C_{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) C_{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) étravirine ASC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C_{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C_{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Il n'est pas recommandé de co-administrer le tipranavir/ritonavir et INTELENCE (voir rubrique 4.4).
IP du VIH – Boostés avec cobicistat		
Atazanavir/cobicistat Darunavir/cobicistat	Non étudiés. La co-administration d'étravirine avec atazanavir/cobicistat ou darunavir/cobicistat peut diminuer les concentrations plasmatiques des IP et/ou du cobicistat, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et le développement de résistance.	La co-administration d'INTELENCE avec atazanavir/cobicistat ou darunavir/cobicistat n'est pas recommandée.
Antagonistes du CCR5		
Maraviroc 300 mg deux fois par jour	maraviroc ASC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C_{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) C_{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) étravirine ASC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C_{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) C_{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17)	Lorsque le maraviroc est associé à INTELENCE et à un IP, la dose recommandée de maraviroc est de 150 mg deux fois par jour à l'exception de l'association avec fosamprénavir/ritonavir, qui n'est pas recommandée avec le maraviroc. Aucune adaptation posologique n'est requise pour INTELENCE. Voir aussi rubrique 4.4.
Maraviroc/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg deux fois par jour	maraviroc* ASC ↑ 3,10 (2,57-3,74) C_{min} ↑ 5,27 (4,51-6,15) C_{max} ↑ 1,77 (1,20-2,60) * comparé au maraviroc 150 mg deux fois par jour	

Inhibiteurs de fusion		
Enfuvirtide 90 mg deux fois par jour	étravirine* ASC ↔[a] C_{0h} ↔[a] Concentrations d'enfuvirtide non étudiées et aucun effet n'est attendu. *sur la base d'analyses de pharmacocinétique de population	Aucune interaction n'est attendue pour INTELENCE ou pour l'enfuvirtide lorsqu'ils sont co-administrés.
Inhibiteurs de l'intégrase (inhibiteur de transfert de brins)		
Dolutégravir 50 mg une fois par jour	dolutégravir ASC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C_{min} ↓ 0,12 (0,09-0,16) C_{max} ↓ 0,48 (0,43-0,54) étravirine ASC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	L'étravirine réduit significativement les concentrations plasmatiques du dolutégravir. L'effet de l'étravirine sur les concentrations plasmatiques du dolutégravir est atténué par la co-administration avec darunavir/ritonavir ou avec lopinavir/ritonavir, et devrait être atténué avec atazanavir/ritonavir. INTELENCE doit être utilisé avec le dolutégravir uniquement en association avec atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir. Cette association peut être utilisée sans adaptation posologique.
Dolutégravir + darunavir/ritonavir 50 mg une fois par jour + 600/100 mg deux fois par jour	dolutégravir ASC↓ 0,75 (0,69-0,81) C_{min} ↓ 0,63 (0,52-0,77) C_{max} ↓ 0,88 (0,78-1,00) étravirine ASC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	
Dolutégravir + Lopinavir/ritonavir 50 mg une fois par jour + 400/100 mg deux fois par jour	dolutégravir ASC↔ 1,11 (1,02-1,20) C_{min} ↑ 1,28 (1,13-1,45) C_{max} ↔ 1,07 (1,02-1,13) étravirine ASC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	
Raltégravir 400 mg deux fois par jour	raltégravir ASC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C_{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) C_{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15) étravirine ASC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C_{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) C_{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE et raltégravir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
ANTI-ARYTHMIQUES		
Digoxine 0,5 mg dose unique	digoxine ASC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C_{min} NR C_{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE et la digoxine peuvent être utilisés sans adaptation posologique. Il est recommandé de surveiller les concentrations de digoxine en cas d'association à INTELENCE.
Amiodarone Bépridil Disopyramide Flécaïnide Lidocaïne (systémique) Mexilétine Propafénone Quinidine	Non étudiés. Il est attendu une diminution des concentrations plasmatiques de ces anti-arythmiques avec INTELENCE.	La prudence est recommandée, ainsi que le suivi de la concentration thérapeutique, si disponible, des anti-arythmiques co-administrés avec INTELENCE.

ANTIBIOTIQUES		
Azithromycine	Non étudié. Compte tenu de la voie d'élimination biliaire de l'azithromycine, aucune interaction médicamenteuse n'est attendue entre l'azithromycine et INTELENCE.	INTELENCE et l'azithromycine peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
Clarithromycine 500 mg deux fois par jour	clarithromycine ASC ↓ 0,61 (0,53-0,69) C_{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) C_{max} ↓ 0,66 (0,57-0,77) 14-OH-clarithromycine ASC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C_{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) C_{max} ↑ 1,33 (1,13-1,56) étravirine ASC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C_{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C_{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	L'exposition à la clarithromycine a été diminuée par l'étravirine; cependant, les concentrations du métabolite actif, 14-OH-clarithromycine, ont été augmentées. La 14-OH-clarithromycine ayant une activité réduite sur le complexe *Mycobacterium avium* (MAC), l'activité globale vis-à-vis de ce pathogène peut en être altérée. Par conséquent, des alternatives à la clarithromycine doivent être envisagées pour le traitement des MAC.
ANTICOAGULANTS		
Warfarine	Non étudié. Il est attendu une augmentation des concentrations plasmatiques de la warfarine avec l'étravirine.	Il est recommandé de surveiller l'INR (international normalised ratio) lorsque la warfarine est associée à INTELENCE.
ANTIEPILEPTIQUES		
Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne	Non étudiés. Il est attendu une diminution des concentrations plasmatiques de l'étravirine avec la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne.	L'association n'est pas recommandée.
ANTIFONGIQUES		
Fluconazole 200 mg une prise le matin	fluconazole ASC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C_{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) C_{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) étravirine ASC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C_{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) C_{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE et fluconazole peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
Itraconazole Kétoconazole Posaconazole	Non étudiés. Le posaconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'étravirine. L'itraconazole et le kétoconazole sont des inhibiteurs puissants ainsi que des substrats du CYP3A4. L'utilisation concomitante d'itraconazole ou de kétoconazole par voie systémique et d'étravirine pourrait augmenter les concentrations plasmatiques d'étravirine. Simultanément, les concentrations plasmatiques d'itraconazole ou de kétoconazole pourraient être diminuées par l'étravirine.	INTELENCE et ces antifongiques peuvent être utilisés sans adaptation posologique.

Voriconazole 200 mg deux fois par jour	<u>voriconazole</u> ASC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C_{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) C_{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) <u>étravirine</u> ASC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C_{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) C_{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)	INTELENCE et le voriconazole peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
ANTIPALUDIQUES		
Artéméther/ Luméfantrine 80/480 mg, 6 doses à 0, 8, 24, 36, 48 et 60 heures	<u>artéméther</u> ASC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C_{min} ↓ 0,82 (0,67-1,01) C_{max} ↓ 0,72 (0,55-0,94) <u>dihydroartémisinine</u> ASC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C_{min} ↓ 0,83 (0,71-0,97) C_{max} ↓ 0,84 (0,71-0,99) <u>luméfantrine</u> ASC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C_{min} ↔ 0,97 (0,83-1,15) C_{max} ↔ 1,07 (0,94-1,23) <u>étravirine</u> ASC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C_{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C_{max} ↔ 1,11 (1,06-1,17)	Un surveillance étroite de la réponse aux antipaludiques est recommandée lors de la co-administration d'INTELENCE avec artéméther/luméfantrine car une diminution significative de l'exposition à l'artéméter et à son métabolite actif, la dihydroartémisinine, peut entraîner une diminution de l'efficacité des antipaludiques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour INTELENCE.
ANTI-MYCOBACTERIENS		
Rifampicine Rifapentine	Non étudiés. Il est attendu que la rifampicine et la rifapentine diminuent les concentrations plasmatiques de l'étravirine. INTELENCE doit être utilisé en association avec un IP boosté. La rifampicine est contre-indiquée en association avec des IP boostés.	Association non recommandée.
Rifabutine 300 mg une fois par jour	En association avec un IP boosté : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Sur la base de données historiques, une diminution de l'exposition à l'étravirine et une augmentation de l'exposition à la rifabutine et plus particulièrement au 25-O-désacetyl-rifabutine peuvent être attendues. En l'absence d'association avec un IP boosté (en dehors de l'indication recommandée pour l'étravirine) : <u>rifabutine</u> ASC ↓ 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-désacetyl-rifabutine</u> ASC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C_{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) C_{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00) <u>étravirine</u> ASC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C_{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) C_{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)	L'association d'INTELENCE avec un IP boosté et de la rifabutine doit être utilisée avec précaution en raison du risque de diminution de l'exposition à l'étravirine et du risque d'augmentation des expositions à la rifabutine et au 25-O-désacetyl-rifabutine. Une surveillance étroite de la réponse virologique et des effets indésirables liés à la rifabutine est recommandée. Il est conseillé de consulter l'information produit de l'IP boosté associé pour connaître l'adaptation posologique nécessaire pour la rifabutine.
BENZODIAZEPINES		
Diazepam	Non étudié. Il est attendu que l'étravirine augmente les concentrations plasmatiques du diazepam.	Des alternatives au diazepam doivent être envisagées.

CORTICOSTEROÏDES		
Dexaméthasone (voie systémique)	Non étudié. Il est attendu que le dexaméthasone diminue les concentrations plasmatiques de l'étravirine	Le dexaméthasone par voie systémique doit être utilisée avec précaution ou des alternatives doivent être envisagées, en particulier en cas d'utilisation à long terme.
CONTRACEPTIFS A BASE D'OESTROGENES		
Ethinylestradiol 0,035 mg une fois par jour Noréthindrone 1 mg une fois par jour	<u>éthinylestradiol</u> ASC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C_{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) C_{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) <u>noréthindrone</u> ASC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C_{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) C_{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) <u>étravirine</u> ASC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	L'association de contraceptifs à base d'œstrogènes et/ou de progestérone et d'INTELENCE peut être utilisée sans adaptation posologique.
ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE SUR LE VIRUS DE L'HEPATITE C (VHC)		
Ribavirine	Non étudié, mais aucune interaction n'est attendue compte tenu de la voie d'élimination rénale de la ribavirine.	L'association d'INTELENCE et de la ribavirine peut être utilisée sans adaptation posologique.
Daclatasvir	Non étudié. La co-administration d'étravirine avec le daclatasvir peut diminuer les concentrations de daclatasvir.	La co-administration d'INTELENCE et de daclatasvir n'est pas recommandée.
Elbasvir/grazoprevir	Non étudié. La co-administration d'étravirine avec elbasvir/grazoprevir peut diminuer les concentrations d'elbasvir et de grazoprevir, entraînant une diminution de l'effet thérapeutique d'elbasvir/grazoprevir.	La co-administration est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
PRODUITS A BASE DE PLANTES		
Millepertuis *(Hypericum perforatum)*	Non étudié. Il est attendu que le millepertuis diminue les concentrations plasmatiques de l'étravirine.	Association non recommandée.
INHIBITEURS DE LA HMG CO-A REDUCTASE		
Atorvastatine 40 mg une fois par jour	<u>atorvastatine</u> ASC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C_{min} NR C_{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-OH-atorvastatine</u> ASC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C_{min} NR C_{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>étravirine</u> ASC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C_{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C_{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	L'association d'INTELENCE et d'atorvastatine peut être administrée sans adaptation posologique, cependant, la dose d'atorvastatine devra éventuellement être modifiée en fonction de la réponse clinique.

Fluvastatine Lovastatine Pravastatine Rosuvastatine Simvastatine	Non étudiés. Il n'est pas attendu d'interaction entre la pravastatine et l'étravirine. La lovastatine, la rosuvastatine et la simvastatine sont des substrats du CYP3A4 et leur co-administration avec l'étravirine pourrait diminuer les concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la HMG Co-A réductase. La fluvastatine et la rosuvastatine sont métabolisées par le CYP2C9 et la co-administration avec l'étravirine pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la HMG Co-A réductase.	Il peut être nécessaire d'adapter la dose de ces inhibiteurs de la HMG Co-A réductase.
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS H_2		
Ranitidine 150 mg deux fois par jour	étravirine ASC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C_{min} NR C_{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE peut être co-administré avec les antagonistes des récepteurs H_2 sans adaptation posologique.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus	Non étudiés. Il est attendu que l'étravirine diminue les concentrations plasmatiques de la ciclosporine, du sirolimus et du tacrolimus.	La co-administration avec des immunosuppresseurs administrés par voie systémique doit se faire avec précaution car les concentrations plasmatiques de la ciclosporine, du sirolimus et du tacrolimus peuvent être modifiées lorsqu'ils sont co-administrés avec INTELENCE.
ANALGESIQUES NARCOTIQUES		
Méthadone Dose individuelle allant de 60 mg à 130 mg une fois par jour	R(-) méthadone ASC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C_{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C_{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) S(+) méthadone ASC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C_{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) C_{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) étravirine ASC ↔[a] C_{min} ↔[a] C_{max} ↔[a]	Il n'a pas été nécessaire, sur la base de l'état clinique, de modifier la dose de méthadone pendant ou après la période de co-administration avec INTELENCE.
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTERASE DE TYPE 5 (PDE-5)		
Sildénafil 50 mg dose unique Tadalafil Vardénafil	sildénafil ASC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C_{min} NR C_{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) N-déméthyl-sildénafil ASC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C_{min} NR C_{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la PDE-5 et d'INTELENCE peut nécessiter une adaptation posologique de l'inhibiteur de la PDE-5 pour obtenir l'effet clinique désiré.
INHIBITEURS DE L'AGREGATION PLAQUETTAIRE		
Clopidogrel	Des données *in vitro* montrent que l'étravirine possède des propriétés inhibitrices sur le CYP2C19. Par conséquent, il est possible que l'étravirine, par une telle inhibition du CYP2C19 *in vivo*, inhibe le métabolisme du clopidogrel en son métabolite actif. La pertinence clinique de cette interaction n'a pas été établie.	Par précaution, l'utilisation concomitante de l'étravirine et du clopidogrel doit être déconseillée.

INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS		
Oméprazole 40 mg une fois par jour	étravirine ASC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C_{min} NR C_{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE peut être co-administré avec des inhibiteurs de la pompe à protons sans adaptation posologique.
INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS)		
Paroxétine 20 mg une fois par jour	paroxétine ASC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C_{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) C_{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) étravirine ASC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C_{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) C_{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE peut être co-administré avec la paroxétine sans adaptation posologique.

[a] Comparaison basée sur des données historiques.

[b] L'étude a été conduite avec 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour

Note : Au cours des études d'interactions, les différentes formulations et/ou doses d'étravirine utilisées ont conduit à des expositions similaires et, par conséquent, les données d'interactions applicables à une formulation le sont également aux autres.

Population pédiatrique

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal ainsi que l'expérience clinique acquise chez les femmes enceintes afin de déterminer la sécurité d'emploi pour le fœtus.

Un passage transplacentaire a été observé chez des rates gravides, mais on ne sait pas s'il existe également un passage transplacentaire d'étravirine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Sur la base des données chez l'animal, le risque de malformations chez l'homme est peu probable. Les données cliniques ne soulèvent pas de problème de sécurité mais elles sont très limitées.

Allaitement

L'étravirine est excrétée dans le lait maternel humain.
En raison du risque d'effets indésirables chez les nourrissons, les femmes doivent être informées qu'elles ne doivent pas allaiter si elles sont traitées par INTELENCE.
Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité

Il n'y a pas de donnée disponible chez l'Homme concernant l'effet de l'étravirine sur la fertilité. Chez le rat, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé avec le traitement par l'étravirine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

INTELENCE a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Aucune étude sur les effets d'INTELENCE sur l'aptitude à conduire des véhicules et à

utiliser des machines n'a été réalisée. Des effets indésirables tels que somnolence et vertiges ont été rapportés chez les patients traités par l'étravirine et doivent être pris en considération lors de l'évaluation de l'aptitude d'un patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence ≥ 10 %), tous grades confondus, pour l'étravirine ont été : éruptions cutanées, diarrhée, nausées et céphalées. Dans les études de phase III, les taux d'arrêt de traitement en raison d'effet indésirable ont été de 7,2 % chez les patients recevant de l'étravirine. L'effet indésirable ayant le plus fréquemment conduit à un arrêt du traitement a été les éruptions cutanées.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par l'étravirine sont décrits dans le tableau 3. Les effets indésirables sont classés par classe système organe (CSO) et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, < 1/10), peu fréquent (≥1/1 000 et <1/100), rare (≥ 1/10 000 et < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000).

Tableau 3 : Effets indésirables observés avec l'étravirine dans les essais cliniques et après la mise sur le marché

Classe de systèmes organes (CSO)	**Fréquence**	**Effet indésirable**
Affections hématologiques et du système lymphatique	fréquent	thrombocytopénie, anémie, nombre de neutrophiles diminué
	peu fréquent	Diminution des globules blancs
Affections du système immunitaire	fréquent	Réaction d'hypersensibilité
	peu fréquent	syndrome de restauration immunitaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	fréquent	diabète sucré, hyperglycémie, hypercholestérolémie, lipoprotéines de faible densité augmentées, hypertriglycéridémie, hyperlipidémie, dyslipidémie, anorexie
Affections psychiatriques	fréquent	anxiété, insomnie, troubles du sommeil
	peu fréquent	état confusionnel, désorientation, cauchemars, nervosité, rêves anormaux
Affections du système nerveux	très fréquent	céphalées
	fréquent	neuropathie périphérique, paresthésie, hypoesthésie, amnésie, somnolence
	peu fréquent	convulsions, syncope, tremblements, hypersomnie, trouble de l'attention
Affections oculaires	fréquent	vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	peu fréquent	vertige
Affections cardiaques	fréquent	infarctus du myocarde
	peu fréquent	fibrillation auriculaire, angine de poitrine
Affections vasculaires	fréquent	hypertension
	rare	accident vasculaire cérébral hémorragique[a]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	fréquent	dyspnée d'effort
	peu fréquent	bronchospasme
Affections gastro-	très fréquent	diarrhée, nausée

intestinales	fréquent	reflux gastro-œsophagien, vomissements, douleurs abdominales, distension abdominale, flatulences, gastrite, constipation, sécheresse buccale, stomatite, lipase augmentée, amylase sanguine augmentée
	peu fréquent	pancréatite, hématémèse, haut-le-cœur
Troubles hépato-biliaires	fréquent	alanine aminotransférase (ALAT) augmentée, aspartate aminotransférase (ASAT) augmentée
	peu fréquent	hépatite, stéatose hépatique, hépatite cytolytique, hépatomégalie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	très fréquent	éruption cutanée
	fréquent	sueurs nocturnes, sécheresse cutanée, prurigo
	peu fréquent	œdème de Quincke[a], œdème facial, hyperhydrose
	rare	syndrome de Stevens-Johnson[a], érythème polymorphe[a]
	très rare	nécrolyse épidermique toxique[a], DRESS[b]
Affections du rein et des voies urinaires	fréquent	insuffisance rénale, créatinine sanguine augmentée
Affections des organes de reproduction et du sein	peu fréquent	gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fréquent	fatigue
	peu fréquent	apathie

[a] Ces effets indésirables ont été observés dans d'autres essais cliniques que les essais DUET-1 et DUET-2.

[b] Ces effets indésirables ont été identifiés après la mise sur le marché de l'étravirine.

Description des effets indésirables particuliers

Eruption cutanée
Les éruptions cutanées ont été le plus souvent légères à modérées, généralement de type maculaire à maculo-papulaire ou érythémateux, survenant principalement au cours de la deuxième semaine de traitement, et ont été peu fréquentes après la quatrième semaine. Dans la plupart des cas, les éruptions cutanées régressaient spontanément et disparaissaient généralement en 1 à 2 semaines avec la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4). L'incidence des éruptions cutanées a été plus élevée chez les femmes que chez les hommes dans le groupe étravirine dans les essais DUET (des éruptions cutanées de grade ≥ 2 ont été rapportées chez 9/60 [15,0%] femmes versus 51/539[9,5%] hommes ; des interruptions de traitement dues aux éruptions cutanées ont été rapportées chez 3/60 [5,0%] femmes versus 10/539 [1,9%] hommes) (voir rubrique 4.4). Aucune différence liée au sexe n'a été observée en termes de sévérité ou d'interruption du traitement dues à une éruption cutanée. Les données cliniques sont limitées et une augmentation du risque des réactions cutanées chez les patients ayant des antécédents d'éruptions cutanées liées aux INNTI ne peut être exclue (voir rubrique 4.4).

Paramètres métaboliques
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Syndrome de restauration immunitaire
Chez les patients infectés par le VIH présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose
Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque généralement connus, un stade avancé de la maladie ou une exposition à long terme à

l'association de traitements antirétroviraux. La fréquence de cet effet n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique (âgée de 1 an à moins de 18 ans)

L'évaluation de la sécurité d'emploi chez les enfants et les adolescents est basée sur deux essais à un seul bras. PIANO (TMC125-C213) est un essai de phase II dans lequel 101 patients pédiatriques âgés de 6 ans à moins de 18 ans, infectés par le VIH-1, pré-traités par un antirétroviral, ont reçu INTELENCE en association avec d'autres agents antirétroviraux. TMC125-C234/IMPAACT P1090 est un essai de phase I/II dans lequel 26 patients pédiatriques âgés de 1 an à moins de 6 ans, infectés par le VIH-1, pré-traités par un antirétroviral, ont reçu INTELENCE en association avec d'autres agents antirétroviraux (voir rubrique 5.1).

Dans PIANO et TMC125-C234/IMPAACT P1090, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les patients pédiatriques ont été comparables à ceux observés chez les adultes. Dans PIANO, les éruptions cutanées ont été rapportées plus fréquemment chez les sujets féminins que chez les sujets masculins (des éruptions cutanées de grade ≥ 2 ont été rapportées chez 13/64 [20,3%] sujets féminins versus 2/37 [5,4%] sujets masculins ; des interruptions de traitement dus aux éruptions cutanées ont été rapportées chez 4/64 [6,3%] sujets féminins versus 0/37 [0%] sujets masculins) (voir rubrique 4.4). Le plus souvent, les éruptions cutanées ont été légères à modérées, de type maculaire/papulaire et sont apparues au cours de la deuxième semaine de traitement. Dans la plupart des cas les éruptions cutanées régressaient spontanément et disparaissaient généralement en 1 semaine avec la poursuite du traitement.

Dans le cadre d'une étude de cohorte, rétrospective, post-commercialisation, visant à documenter le profil de sécurité à long terme de l'étravirine chez des enfants et des adolescents infectés par le VIH-1, recevant de l'étravirine avec d'autres antirétroviraux du VIH-1 (N = 182), des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés avec une incidence plus élevée (1 %) que dans les essais cliniques menés chez les adultes (< 0,1 %).

Autres populations particulières

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou celui de l'hépatite C
Dans l'analyse compilée DUET-1 et DUET-2, l'incidence des évènements hépatiques avait tendance à être plus élevée chez les sujets co-infectés traités par l'étravirine comparativement aux sujets co-infectés du groupe placebo.
INTELENCE doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir aussi rubriques 4.4 et 5.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 BRUXELLES Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de donnée concernant les symptômes du surdosage avec l'étravirine, mais il est possible que les effets indésirables les plus fréquents de l'étravirine, que sont les éruptions cutanées, diarrhée,

nausées et maux de tête, soient les symptômes constatés les plus courants. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec INTELENCE. Le traitement du surdosage par l'étravirine comporte des mesures générales de surveillance, telles qu'une surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient. L'étravirine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable que la dialyse permette une élimination significative de la substance active.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, inhibiteurs non-nucléosidique de la transcriptase inverse, Code ATC : J05AG04.

Mécanisme d'action

L'étravirine est un INNTI du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1). L'étravirine se fixe directement sur la transcriptase inverse (TI) et bloque les activités ARN-dépendantes et ADN-dépendantes de l'ADN-polymérase en perturbant le site catalytique de l'enzyme.

Activité antivirale *in vitro*

L'étravirine est active contre le VIH-1 de type sauvage sur des lignées lymphocytaires T et des cellules primaires avec des concentrations efficaces à 50% (CE_{50}) médianes comprises entre 0,9 et 5,5 nM. L'étravirine a démontré une activité antivirale sur des isolats primaires du VIH-1 du groupe M (sous-type A, B, C, D, E, F, G) et du groupe O avec des valeurs de CE_{50} comprises respectivement entre 0,3 et 1,7 nM d'une part et 11,5 et 21,7 nM d'autre part. Même si l'étravirine démontre *in vitro* une activité sur le VIH-2 de type sauvage avec des valeurs médianes CE_{50} comprises entre 5,7 et 7,2 µM, en l'absence de données cliniques, il n'est pas recommandé de traiter l'infection par le VIH-2 avec l'étravirine. L'étravirine reste active contre les souches virales VIH-1 résistantes aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et/ou aux inhibiteurs de la protéase. De plus, sur 60% de 6 171 isolats cliniques résistants aux INNTI, la valeur de la CE_{50} de l'étravirine a été multipliée d'un facteur ≤ 3.

Résistance

L'efficacité de l'étravirine en fonction de la résistance aux INNTI présente à l'inclusion a été principalement analysée alors que l'étravirine était donnée en association avec darunavir/ritonavir (DUET-1 et DUET-2). Les inhibiteurs de protéase boostés, tels que darunavir/ritonavir, présentent une plus haute barrière à la résistance que d'autres classes d'antirétroviraux. Les seuils de diminution de l'efficacité de l'étravirine (> 2 mutations parmi celles associées à une résistance à l'étravirine à l'inclusion, voir rubrique résultats cliniques) s'appliquent lorsque l'étravirine est associée à un inhibiteur de protéase boosté. Ce seuil pourrait s'abaisser dans le cas d'une association d'antirétroviraux n'incluant pas un inhibiteur de protéase boosté.

Dans les essais de phase III DUET-1 et DUET-2, les mutations les plus fréquemment développées chez les patients en échec virologique au traitement comportant de l'étravirine ont été : V108I, V179F, V179I, Y181C and Y181I, lesquelles sont généralement apparues dans un contexte de plusieurs autres mutations associées à une résistance aux INNTI. Dans tous les autres essais menés avec de l'étravirine chez les patients infectés par le VIH-1, les mutations émergentes les plus fréquemment retrouvées ont été : L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C et H221Y.

Résistance croisée

Après échec virologique d'un traitement comportant l'étravirine il n'est pas recommandé de traiter les patients par l'éfavirenz et/ou la névirapine.

Efficacité et sécurité cliniques

Patients adultes prétraités
Etudes pivots
La démonstration de l'efficacité de l'étravirine repose sur les données à 48 semaines des 2 essais de Phase III DUET-1 et DUET-2. Le schéma de ces essais était identique et une efficacité similaire de l'étravirine a été observée dans chacun des essais. Les résultats ci-dessous sont les données compilées issues des deux essais.

Caractéristiques de l'essai
- Schéma : randomisé (1:1), double aveugle, contrôlé versus placebo.
- Traitement : étravirine vs placebo, en plus d'un traitement de base (TB) incluant darunavir/ritonavir (DRV/rtv), des IN(t)TI sélectionnés par l'investigateur plus ou moins enfuvirtide (ENF).
- Principaux critères d'inclusion :
  - Charge virale plasmatique VIH-1 > 5 000 copies/ml à la sélection des patients
  - 1 mutation ou plus associée(s) à la résistance aux INNTI présente(s) à la sélection ou sur la base d'une analyse génotypique antérieure (résistance archivée)
  - 3 mutations majeures ou plus aux IP présentes à la sélection
  - Traitement antirétroviral stable depuis au moins 8 semaines.
- Stratification : la randomisation a été stratifiée selon l'intention de prise d'ENF dans le traitement de base (TB), l'utilisation antérieure de darunavir et la charge virale à la sélection.
- La réponse virologique a été définie par l'obtention d'une charge virale indétectable confirmée (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml).

Résumé des résultats d'efficacité

Tableau 4 : Données à 48 semaines DUET-1 et DUET-2 compilées

	Étravirine + TB N=599	**Placebo + TB N=604**	**Différence entre les traitements (IC 95%)**
Caractéristiques à l'inclusion			
ARN du VIH-1 plasmatique (médiane)	4,8 $\log_{10}$ copies/ml	4,8 $\log_{10}$ copies/ml	
Taux de CD4 (médiane)	99 x 10^6 cellules/l	109 x 10^6 cellules/l	
Résultats			
Charge virale indétectable confirmée (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml)[a] n (%)			
Total	363 (60,6%)	240 (39,7%)	20,9% (15,3%; 26,4%)[d]
de novo ENF	109 (71,2%)	93 (58,5%)	12,8% (2,3%; 23,2%)[f]
Non *de novo* ENF	254 (57,0%)	147 (33,0%)	23,9% (17,6%; 30,3%)[f]
ARN du VIH-1 < 400 copies/ml[a] n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%)[d]
Variation moyenne de l'ARN du VIH-1 par rapport à l'inclusion ($\log_{10}$ copies/ml)[b]	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5)[c]
Variation moyenne du taux de CD4 par rapport à l'inclusion (x 10^6/l)[b]	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5)[c]
Tout évènement classant SIDA et/ou décès n (%)	35(5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9%; -0,9%)[e]

[a] Imputations selon l'algorithme du délai de perte de réponse virologique (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response).

[b] Imputation selon laquelle les patients qui ne terminent pas l'étude sont considérés comme des échecs (NC = F)

[c] Les différences entre les traitements sont basées sur la méthode des moindres carrés (LSM) d'un modèle ANCOVA comprenant les facteurs de stratification. Diminution moyenne de l'ARN du VIH-1 : p<0,0001; variation moyenne du taux de CD4 : p=0,0006.

[d] Intervalle de confiance de la différence observée entre les taux de réponse ; p<0,0001 issu d'un modèle de régression logistique, incluant les facteurs de stratification.

[e] Intervalle de confiance de la différence observée entre les taux de réponse ; p = 0,0408.

[f] Intervalle de confiance de la différence observée entre les taux de réponse ; p (issu du test CMH prenant en compte les facteurs de stratification) = 0,0199 pour les *de novo*, et < 0,0001 pour les non *de novo*.

En raison de l'effet significatif de l'ENF sur le traitement, l'analyse principale a été réalisée pour 2 sous- groupes d'ENF (patients réutilisant ou n'utilisant pas l'ENF *versus* patients utilisant l'ENF *de novo*). Les résultats à 48 semaines de l'analyse compilée DUET-1 et DUET-2 ont démontré que le groupe étravirine était supérieur au groupe placebo que l'ENF soit utilisé *de novo* (p=0,0199) ou pas (p<0,0001). Les résultats de cette analyse (données à 48 semaines) par sous-groupe d'ENF sont décrits dans le tableau 4.

Dans le groupe étravirine un nombre significativement moins important de patients ont atteint un critère de jugement clinique (évènement classant SIDA et/ou décès) comparé au groupe placebo (p=0,0408).

Une analyse en sous-groupe de la réponse virologique (définie par une charge virale ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) à 48 semaines en fonction de la charge virale à l'inclusion et du taux de CD4 à l'inclusion (données compilées DUET) est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Données compilées DUET-1 et DUET-2

Sous-groupes	**Proportion de sujets avec ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à 48 semaines**	
	Étravirine + TB N=599	**Placebo + TB N=604**
ARN du VIH-1 à l'inclusion		
< 30 000 copies/ml	75,8%	55,7%
≥ 30 000 et < 100 000 copies/ml	61,2%	38,5%
≥ 100 000 copies/ml	49,1%	28,1%
Taux de CD4 (x 10^6/l) à l'inclusion		
< 50	45,1%	21,5%
≥ 50 et < 200	65,4%	47,6%
≥ 200 et < 350	73,9%	52,0%
≥ 350	72,4%	50,8%

Note : Imputations selon l'algorithme du délai de perte de réponse virologique (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response)

Analyses génotypiques ou phénotypiques à l'inclusion et réponse virologique
Dans DUET-1 et DUET-2, la présence à l'inclusion de 3 mutations ou plus parmi les mutations suivantes : V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A et G190S (mutations associées à une résistance à l'étravirine) a été associée à une diminution de la réponse virologique à l'étravirine (voir tableau 6). Ces mutations individuelles étaient présentes avec d'autres mutations associées à une résistance aux INNTI. La mutation V179F n'était jamais présente sans Y181C.

Les conclusions concernant la pertinence de certaines mutations ou profils de mutations sont susceptibles d'être modifiées en fonction des nouvelles données et il est recommandé de toujours consulter les systèmes d'interprétation en vigueur pour l'analyse des résultats des tests de résistance.

Tableau 6 : Proportion de sujets avec ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à 48 semaines en fonction du nombre de mutations associées à une résistance à l'étravirine présentes à l'inclusion dans la population de patients des essais DUET-1 et DUET-2 compilés (analyse excluant les échecs non virologiques)

Nombre de mutations étravirine à l'inclusion *	**Groupes étravirine N=549**	
	Ayant réutilisé/n'ayant pas utilisé ENF	*de novo* ENF
Réponse globale	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)
	Groupes placebo N=569	
Réponse globale	37,1% (147/396)	64,1% (93/145)

* Mutations associées à une résistance à l'étravirine = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S

Note : tous les patients dans les essais DUET ont reçu un traitement de base comprenant darunavir/rtv, des INTI sélectionnés par l'investigateur plus ou moins de l'ENF.

La mutation K103N, qui était la mutation aux INNTI la plus fréquente dans les essais DUET-1 et DUET-2 à l'inclusion, n'a pas été identifiée, lorsqu'elle était présente seule, comme étant une mutation associée à une résistance à l'étravirine. De plus, la présence de cette mutation seule n'affecte pas la réponse observée dans le groupe étravirine. Des données complémentaires sont nécessaires afin de conclure sur l'impact de la mutation K103N lorsqu'elle est associée à d'autres mutations aux INNTI.

Les données des essais DUET suggèrent que la valeur du facteur dont est multipliée la CE_{50} à l'inclusion de l'étravirine, également appelé fold change (FC), était un facteur prédictif de la réponse virologique, avec des réponses graduellement décroissantes observées au-dessus d'un FC = 3 et d'un FC = 13.
La détermination de ces FC repose sur la population de patients inclus dans les études DUET-1 et DUET-2 et ces FC ne peuvent être considérés comme les seuils définitifs de sensibilité clinique pour l'étravirine.

Comparaison exploratoire versus un inhibiteur de protéase chez des patients naïfs d'inhibiteur de protéase (essai TMC125-C227)
TMC125-C227 était un essai exploratoire, randomisé, contrôlé versus traitement actif, en ouvert, ayant investigué l'efficacité et la tolérance de l'étravirine au sein d'une association antirétrovirale qui ne correspond pas à son indication telle qu'actuellement approuvée. Dans l'étude TMC125-C227, l'étravirine (N=59) a été administrée avec deux INTI sélectionnés par les investigateurs (par conséquent, sans association à un IP boosté par le ritonavir) et comparé à une association comprenant un IP et 2 INTI sélectionnés par l'investigateur (N=57). La population de l'essai incluait des patients naïfs d'IP et prétraités par des INNTI avec une preuve de résistance aux INNTI.

A la semaine 12, la réponse virologique a été plus élevée dans le groupe contrôle IP (-2,2 $\log_{10}$ copies/ml par rapport à l'inclusion ; n=53) que dans le groupe étravirine (-1,4 $\log_{10}$ copies/ml par rapport à l'inclusion, n=40). Cette différence entre les groupes de traitement était statistiquement significative.

Sur la base des résultats de cette étude, il n'est pas recommandé d'associer l'étravirine avec uniquement des IN(t)TI chez les patients avec antécédent d'échec virologique sous traitement contenant des INNTI et des IN(t)TI.

Population pédiatrique

Patients pédiatriques pré-traités (âgés de 6 ans à moins de 18 ans)
PIANO est un essai de phase II avec un seul bras de traitement, évaluant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité de l'étravirine chez 101 enfants et adolescents infectés par le VIH-1 et pré-traités par des antirétroviraux, âgés de 6 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 16 kg. L'étude a inclus des patients ayant un traitement antirétroviral stable mais en échec virologique, avec une charge virale plasmatique confirmée ≥ 500 copies/ml d'ARN du VIH-1. Un test de sensibilité du virus à l'étravirine était nécessaire à l'inclusion.

A l'inclusion, le taux médian d'ARN du VIH-1 plasmatique était de 3,9 $\log_{10}$ copies/ml, et le taux médian de CD4 était de 385 x 10^6 cellules/l.

Tableau 7: Réponses virologiques (ITT - TLOVR), variation de la charge virale en $\log_{10}$ depuis l'inclusion (NC = F) et variation du pourcentage et du taux de CD4 (NC = F) depuis l'inclusion, dans l'étude TMC125-C213 et les études DUET compilées à la semaine 24

Etude **Age à l'inclusion** **Groupe de traitement**	**TMC125-C213** **6 à < 12 ans** **ETR** **N=41**	**TMC125-C213** **12 à < 18 ans** **ETR** **N=60**	**TMC125-C213** **6 à < 18 ans** **ETR** **N=101**	**Etudes DUET Compilées** **≥ 18 ans** **ETR** **N=599**
Paramètres virologiques				
Charge virale < 50 copies/ml à la semaine 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Charge virale < 400 copies/ml à la semaine 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
Diminution ≥ 1 $\log_{10}$ par rapport à l'inclusion, à la semaine 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Variation de la charge virale ($\log_{10}$ copies/ml) par rapport à l'inclusion, à la semaine 24, moyenne (SE) et médiane (intervalle)	-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)
Paramètres immunologiques				
Variation du taux de CD4 (x 10^6 cellules/l) par rapport à l'inclusion, moyenne (SE) et médiane (intervalle)	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)
Variation du pourcentage de CD4 par rapport à l'inclusion, médiane (intervalle)	4% (-9; 20)	3% (-4; 14)	4% (-9; 20)	3% (-7; 23)

N = nombre de sujets avec des données; n = nombre d'observations.

A la semaine 48, 53,5% des patients pédiatriques avaient une charge virale indétectable confirmée < 50 copies/ml d'ARN du VIH-1 selon l'algorithme TLOVR. La proportion de patients pédiatriques avec une charge virale < 400 copies/ml d'ARN du VIH-1 était de 63,4%. La variation moyenne du taux d'ARN du VIH-1 plasmatique entre l'inclusion et la semaine 48 était de -1.53 $\log_{10}$ copies/ml, et l'augmentation moyenne du taux de CD4 par rapport à l'inclusion était de 156 x 10^6 cellules/l.

Patients pédiatriques pré-traités(âgés de 1 an à moins de 6 ans)

TMC125 C234/IMPAACT P1090 est un essai de phase I/II évaluant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité d'INTELENCE chez 20 patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 6 ans (cohorte I) infectés par le VIH-1 et pré-traités par des antirétroviraux, et 6 patients pédiatriques âgés de 1 an à moins de 2 ans (cohorte II).infectés par le VIH-1 et pré-traités par des antirétroviraux. Aucun patient n'a été inclus dans la cohorte III (âge compris entre ≥ 2 mois et < 1 an).

L'étude a inclus des patients en échec virologique après un traitement antirétroviral pendant au moins 8 semaines ou en interruption de traitement depuis au moins 4 semaines avec des antécédents d'échec virologique pendant un traitement antirétroviral, avec une charge virale plasmatique confirmée supérieure à 1 000 copies/ml d'ARN du VIH-1 et sans preuve de résistance phénotypique à l'étravirine lors de la sélection.

Le ableau 8 résume les résultats de réponse virologique pour l'étude TMC125-C234/IMPAACT P1090.

Tableau 8 : Réponses virologiques (Snapshot ITT-FDA*) à la semaine 48 dans l'étude TMC125-C234/IMPAACT P1090

	Cohorte I **≧ 2 ans à < 6 ans** **(N = 20)**	**Cohorte II** **≥ 1 an à < 2 ans** **(N = 6)**
Inclusion		
ARN du VIH-1 plasmatique	4,4 $\log_{10}$ copies/ml	4,4 $\log_{10}$ copies/ml
Nombre médian de cellules CD4 + Pourcentage médian de CD4 à l'inclusion	817,5 × 10^6 cellules/l (27,6 %)	1 491,5 × 10^6 cellules/l (26,9 %)
Semaine 48		
Réponse virologique (charge virale plasmatique < 400 copies/ml d'ARN du VIH-1)	16/20 (80,0 %)	1/6 (16,7 %)
Variation médiane de l'ARN du VIH 1 plasmatique entre l'inclusion et la semaine 48	-2,31 $\log_{10}$ copies/ml	-0,665 $\log_{10}$ copies/ml
Variation médiane des CD4 + par rapport à l'inclusion	298,5 × 10^6 cellules/l (5,15 %)	0 × 10^6 cellules/l (-2,2 %)

N = nombre de sujets par groupe de traitement.
* Approche en intention de traiter-FDA Snapshot..

Les analyses de sous-groupes ont montré que pour les sujets âgés de 2 ans à moins de 6 ans, la réponse virologique [ARN du VIH < 400 copies/ml] était de 100,0 % [6/6] pour les sujets ayant avalé les comprimés d'étravirine en entier, 100 % [4/4] pour les sujets ayant pris à la fois de l'étravirine dispersée dans du liquide et en comprimé entier, et de 60 % [6/10] pour les sujets ayant pris de l'étravirine dispersée dans un liquide. Sur les 4 sujets qui n'ont pas obtenu de réponse virologique et qui ont pris de l'étravirine dispersée dans du liquide, 3 ont présenté un échec virologique et ont eu des problèmes d'observance, et un a arrêté avant la semaine 48 pour des raisons de tolérance.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec INTELENCE dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, conformément à la décision du Plan d'investigation pédiatrique dans l'indication autorisée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Grossesse et période post-partum

Dans une étude ayant évalué l'étravirine (200 mg deux fois par jour) en association avec d'autres médicaments antirétroviraux chez 15 femmes enceintes pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse et pendant la période post-partum, il a été démontré que l'exposition à l'étravirine totale était généralement plus élevée pendant la grossesse que pendant la période post-partum, et l'exposition à l'étravirine non-liée l'était moins (voir rubrique 5.2). Aucune nouvelle donnée de tolérance cliniquement pertinente n'a été identifiée dans cet essai chez les mères ou chez les nouveaux-nés.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'étravirine ont été évaluées chez des adultes volontaires sains ainsi que chez des patients adultes et pédiatriques infectés par le VIH-1 prétraités. L'exposition à l'étravirine a été plus faible (35 à 50%) chez les patients infectés par le VIH-1 que chez les sujets sains.

Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques de population de l'étravirine 200 mg deux fois par jour chez les sujets adultes infectés par le VIH-1 (intégralité des données provenant des essais de phase III à la semaine 48)*

Paramètre	**Etravirine 200 mg deux fois par jour. N = 575**
ASC_{12h} (ng•h/ml)	
Moyenne géométrique ± Déviation Standard	4,522 ± 4,710
Médiane (Intervalle)	4,380 (458 - 59,084)
C_{0h} (ng/ml)	
Moyenne géométrique ± Déviation Standard	297 ± 391
Médiane (Intervalle)	298 (2 - 4,852)

* Tous les sujets infectés par le VIH-1 inclus dans les essais cliniques de Phase III ont reçu darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour dans le cadre de leur traitement de base. Par conséquent, les estimations des paramètres pharmacocinétiques présentées dans le tableau prennent en compte des réductions dans les paramètres pharmacocinétiques de l'étravirine dues à la co-administration d'étravirine avec darunavir/ritonavir.

Remarque : La CE_{50} médiane, ajustée en tenant compte de la liaison aux protéines plasmatiques, pour les cellules MT4 infectées par le VIH-1/IIIB *in vitro* = 4 ng/ml.

Absorption

Une forme intraveineuse de l'étravirine n'étant pas disponible, la biodisponibilité absolue de l'étravirine est inconnue. Après administration orale avec prise de nourriture, la concentration plasmatique maximale de l'étravirine est généralement atteinte dans les 4 heures.
Chez les sujets sains, l'absorption de l'étravirine n'est pas affectée par la co-administration de ranitidine ou d'oméprazole par voie orale, médicaments connus pour augmenter le pH gastrique.

Effet de la nourriture sur l'absorption
L'exposition systémique (ASC) à l'étravirine a été diminuée d'environ 50% lorsque l'étravirine était prise à jeun, comparativement à l'administration après un repas. En conséquence, INTELENCE doit être pris après un repas.

Distribution

L'étravirine est liée à environ 99,9% aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine (99,6%) et à l'α_1-glycoprotéine acide (97,66% à 99,02%) *in vitro*. La distribution de l'étravirine dans des compartiments autres que plasmatique (liquide céphalo-rachidien, sécrétions du système génital) n'a pas été évaluée chez l'Homme.

Biotransformation

Les expériences menées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains (MHH) indiquent que l'étravirine subit principalement un métabolisme oxydatif par le système du cytochrome CYP450 (CYP3A) et, dans une moindre mesure, par la famille des CYP2C, suivi d'une glucuronoconjugaison.

Elimination

Après administration d'une dose de ^{14}C-étravirine radiomarquée, respectivement 93,7% et 1,2% de la dose administrée de ^{14}C-etravirine ont été éliminés dans les fèces et dans les urines. L'étravirine non modifiée représentait de 81,2% à 86,4% de la dose administrée retrouvée dans les fèces. L'étravirine non modifiée retrouvée dans les fèces est probablement de l'étravirine non absorbée. Aucune trace

d'étravirine non modifiée n'a été retrouvée dans l'urine. La demi-vie d'élimination de l'étravirine a été d'environ 30 à 40 heures.

Populations particulières

Population pédiatrique (âgée de 1 an à moins de 18 ans)
La pharmacocinétique de l'étravirine chez 122 patients pédiatriques âgés de 1 an à moins de 18 ans, infectés par le VIH-1 et pré-traités, a montré que les doses administrées en fonction du poids corporel, ont entraîné une exposition à l'étravirine comparable à celle retrouvée chez des adultes recevant l'étravirine 200 mg deux fois par jour (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les paramètres pharmacocinétiques de population de l'étravirine, ASC_{12h} et C_{0h}, sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques de l'étravirine chez des patients pédiatriques âgés de 1 an à moins de 18 ans, infectés par le VIH-1 et pré-traités (TMC125-C234/IMPAACT P1090 [analyse à la semaine 48 , PK intensive] et PIANO [analyse à la semaine 48, population PK])

Tranche d'âge (ans)	**≥ 1 an à < 2 ans (Cohorte II)**	**≥ 2 ans à < 6 ans (Cohorte I)**	**6 ans à < 18 ans**
Paramètre	**Etravirine N = 6**	**Etravirine N = 15**	**Etravirine N = 101**
ASC_{12h} (ng•h/ml)			
Moyenne géométrique ± Déviation Standard	3 328 ± 3 138	3 824 ± 3 613	3 729 ± 4 305
Médiane (Intervalle)	3 390 (1 148 – 9 989)	3 709 (1 221 – 12 999)	4 560 (62 – 28 865)
C_{0h} (ng/ml)			
Moyenne géométrique ± Déviation Standard	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
Médiane (Intervalle)	147 (0[a] - 503)	180 (54 - 908)	287 (2 – 2 276)

[a] Un sujet de la cohorte II présentait des concentrations avant la prise d'étravirine inférieures à la limite de détection lors de la visite de PK intensive.

Sujets âgés
L'analyse des données de pharmacocinétique populationnelle chez des patients infectés par le VIH ont montré que les propriétés pharmacocinétiques de l'étravirine ne varient pas de façon considérable dans la tranche d'âge étudiée (de 18 à 77 ans), avec 6 sujets âgés de 65 ans ou plus (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Sexe
Aucune différence pharmacocinétique significative n'a été observée entre les hommes et les femmes. Un nombre limité de femmes ont été incluses dans les études.

Race
L'analyse des données de pharmacocinétique populationnelle de l'étravirine chez des patients infectés par le VIH n'a montré aucune différence en termes d'exposition à l'étravirine entre les sujets caucasiens, hispaniques et noirs. La pharmacocinétique chez d'autres races n'a pas été suffisamment étudiée.

Insuffisance hépatique
L'étravirine est principalement métabolisée et éliminée par le foie. Dans une étude comparant d'une part 8 patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) à 8 sujets contrôles appariés et d'autre part, 8 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) à 8 sujets contrôles appariés, la pharmacocinétique de l'étravirine après des doses répétées n'a pas été modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, les concentrations d'étravirine libre n'ont pas été évaluées. On pourrait s'attendre à une augmentation de l'exposition d'étravirine libre. Aucune adaptation posologique n'est recommandée

mais la prudence est conseillée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. INTELENCE n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) et n'est, par conséquent, pas recommandé (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou par celui de l'hépatite C
Les analyses pharmacocinétiques de population des essais DUET-1 et DUET-2 ont montré une diminution de la clairance de l'étravirine chez les patients infectés par le VIH-1 et co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C (pouvant conduire à une augmentation de l'exposition et une modification du profil de tolérance). Compte tenu des données disponibles limitées chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C, des précautions particulières doivent être prises lorsqu'INTELENCE est utilisé chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Insuffisance rénale
Les propriétés pharmacocinétiques de l'étravirine n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les résultats d'une étude de bilan massique menée avec de l'étravirine radiomarquée au ^{14}C ont montré que moins de 1,2% de la dose d'étravirine administrée était éliminée dans les urines. Aucune trace d'étravirine non modifiée n'a été détectée dans les urines, par conséquent, l'impact attendu de l'insuffisance rénale sur l'élimination de l'étravirine est minimal. L'étravirine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'elle soit éliminée de façon significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale (voir rubrique 4.2).

Grossesse et période post-partum
L'étude TMC114HIV3015 a évalué l'étravirine 200 mg deux fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux chez 15 femmes enceintes pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse et pendant la période post-partum. L'exposition à l'étravirine totale après la prise d'étravirine 200 mg deux fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, était généralement plus élevée pendant la grossesse que pendant la période post-partum (voir tableau 11). Les différences étaient moins prononcées pour l'exposition à l'étravirine non-liée.
Chez les femmes recevant de l'étravirine 200 mg deux fois par jour, des valeurs moyennes plus élevées pour la C_{max}, l'ASC_{12h} et la C_{min} ont été observées pendant la grossesse par rapport à la période post-partum. Pendant les 2ème et 3ème trimestres de grossesse, les valeurs moyennes de ces paramètres étaient comparables.

Tableau 11 : Résultats pharmacocinétiques de l'étravirine totale après une administration d'étravirine 200 mg deux fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, pendant le 2ème trimestre de grossesse, le 3ème trimestre de grossesse et la période post-partum.

Pharmacocinétique de l'étravirine Moyenne ± ET (médiane)	**Etravirine 200 mg deux fois par jour post-partum N = 10**	**Etravirine 200 mg deux fois par jour 2ème trimestre N = 13**	**Etravirine 200 mg deux fois par jour 3ème 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)
ASC_{12h}, h*ng/ml	5004 ± 2521 (5246)	6617 ± 2766 (6836)	6846 ± 1482 (6028)

[a] n = 9 pour l'ASC_{12h}

Chaque sujet était son propre témoin, et avec une comparaison intra-individuelle, les valeurs pour la C_{min}, la C_{max} et l'ASC_{12h} de l'étravirine totale étaient respectivement 1,2, 1,4 et 1,4 fois plus élevées pendant le 2ème trimestre de grossesse par rapport à la période post-partum, et respectivement 1,1, 1,4 et 1,2 fois plus élevées pendant le 3ème trimestre de grossesse par rapport à la période post-partum.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicologie chez l'animal ont été conduites avec l'étravirine chez la souris, le rat, le lapin et le chien. Chez la souris, les organes cibles clés identifiés ont été le foie et le système de coagulation. Une cardiomyopathie hémorragique n'a été observée que chez la souris mâle et a été considérée comme secondaire à une coagulopathie sévère liée à la voie de la vitamine K. Chez le rat,

les organes cibles clés identifiés ont été le foie, la thyroïde et le système de coagulation. L'exposition chez la souris a été équivalente à l'exposition chez l'Homme, tandis que chez le rat, elle était inférieure à celle observée à la dose recommandée chez l'Homme. Chez le chien, des modifications au niveau du foie et de la vésicule biliaire ont été observées à des expositions environ 8 fois supérieures à l'exposition observée chez l'Homme à la dose recommandée (200 mg deux fois par jour).

Dans une étude menée chez le rat, aucun effet n'a été observé sur l'accouplement ou la fertilité à des niveaux d'exposition équivalents à ceux observés chez l'Homme à la dose recommandée. Aucune tératogénicité n'a été observée avec l'étravirine chez le rat et le lapin à des expositions équivalentes à celles observées chez l'Homme à la dose recommandée. L'étravirine n'a eu aucun effet sur le développement de la progéniture pendant l'allaitement ou après le sevrage lorsque les niveaux d'exposition maternelle étaient équivalents à ceux observés à la dose recommandée chez l'Homme.

L'étravirine ne s'est pas révélée carcinogène chez le rat et la souris mâle. Une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires a été observée chez la souris femelle. Les manifestations hépatocellulaires observées chez la souris femelle sont généralement considérées comme spécifiques aux rongeurs, associées à une induction enzymatique hépatique et d'une pertinence limitée pour l'Homme. Aux doses testées les plus élevées, les expositions systémiques (basées sur l'ASC) à l'étravirine ont été 0,6 fois (chez la souris) et entre 0,2 et 0,7 fois (chez le rat) celles observées chez l'Homme à la dose thérapeutique recommandée (200 mg deux fois par jour).
Les études *in vitro* et *in vivo* avec l'étravirine n'ont pas mis en évidence de risque mutagène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

INTELENCE 25 mg comprimés

Hypromellose
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Lactose monohydraté

INTELENCE 100 mg comprimés

Hypromellose
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Lactose monohydraté

INTELENCE 200 mg comprimés

Hypromellose
Cellulose microcristalline silicifiée
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

INTELENCE 25 mg comprimés

2 ans.
8 semaines après ouverture du flacon.

INTELENCE 100 mg comprimés

2 ans.

INTELENCE 200 mg comprimés

2 ans.
6 semaines après ouverture du flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans le flacon d'origine et conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité. Ne pas enlever les sachets dessicants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

INTELENCE 25 mg comprimés

Le flacon est un flacon en plastique en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 120 comprimés et 2 sachets dessicants, avec une fermeture de sécurité pour les enfants en polypropylène (PP). Chaque boîte contient un flacon.

INTELENCE 100 mg comprimés

Le flacon est un flacon en plastique en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 120 comprimés et 3 sachets dessicants, avec une fermeture de sécurité pour les enfants en polypropylène (PP). Chaque boîte contient un flacon.

INTELENCE 200 mg comprimés

Le flacon est un flacon en plastique en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 60 comprimés et 3 sachets dessicants, avec une fermeture de sécurité pour les enfants en polypropylène (PP). Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les patients qui ne peuvent pas avaler le(s) comprimé(s) en entier peuvent disperser le(s) comprimé(s) dans un verre d'eau. Les patients doivent être informés de procéder ainsi :
- mettre le(s) comprimé(s) dans 5 ml (1 cuillère à café) d'eau ou dans au moins assez d'eau pour recouvrir le médicament,
- bien mélanger jusqu'à ce que l'eau soit d'aspect laiteux,
- si besoin, ajouter plus d'eau ou du jus d'orange ou du lait (les patients ne doivent pas mettre les comprimés dans du jus d'orange ou du lait sans avoir préalablement ajouté de l'eau),
- boire immédiatement,
- rincez plusieurs fois le verre avec de l'eau, du jus d'orange ou du lait et avalez à chaque fois complètement la boisson de rinçage pour être sûr de prendre la totalité de la dose.

Lorsqu'ils sont dispersés dans du liquide, les comprimés d'INTELENCE doivent être pris avant les autres antirétroviraux sous forme liquide qui peuvent devoir être pris en association.

Le patient et son soignant doivent être informés de contacter le médecin prescripteur si le patient n'est pas en mesure d''avaler la totalité de la dose lorsqu'elle est dispersée dans du liquide (voir rubrique 4.4).

L'utilisation de boissons chaudes (> 40°C) ou gazeuses doit être évitée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 août 2008
Date du dernier renouvellement : 23 août 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/10/2022

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.