

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **PrINTELENCE<sup>®</sup>**

comprimés d'étravirine à 25 mg, 100 mg et à 200 mg

Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse  
du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Janssen Inc.  
19 Green Belt Drive  
Toronto (Ontario)  
M3C 1L9  
[www.janssen.com/canada](http://www.janssen.com/canada)

Date de préparation :  
27 mars 2008

Date de révision :  
24 juin 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 225943

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2019 Janssen Inc.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	28
SURDOSAGE.....	31
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	31
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	36
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	36
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>38</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	38
ESSAIS CLINIQUES .....	39
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	44
MICROBIOLOGIE.....	45
TOXICOLOGIE .....	48
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>51</b>

# PrINTELENCE®

comprimés d'étravirine à 25 mg, 100 mg et à 200 mg

Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse  
du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé, 25 mg	Monohydrate de lactose  <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour une liste complète.</i>
Orale	Comprimé, 100 mg	Monohydrate de lactose  <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour une liste complète.</i>
Orale	Comprimé, 200 mg	Aucun  <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour une liste complète.</i>

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

INTELENCE® (étravirine), en association avec d'autres agents antirétroviraux, est indiqué pour le traitement de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des patients adultes et pédiatriques (âgés de six ans à moins de 18 ans) ayant déjà été traités, mais qui n'ont pas répondu au traitement antérieur et qui présentent des souches de VIH-1 résistantes à plusieurs antirétroviraux, y compris aux INNTI (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'indication pour les adultes s'appuie sur les données d'innocuité et d'efficacité obtenues après 48 semaines de traitement lors de deux essais de phase III contrôlés par placebo, à double insu et menés chez des patients déjà traités qui présentaient au moins une mutation associée à une résistance aux INNTI et plusieurs mutations primaires liées à la résistance aux inhibiteurs de la protéase (IP) (voir la description des études à la section **ESSAIS CLINIQUES**).

### **Gériatrie (> 65 ans)**

Les études cliniques sur INTELENCE® ne portaient pas sur un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer si la réponse de ces patients au traitement diffère de celle de sujets plus jeunes. En général, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'INTELENCE® aux patients âgés, pour tenir compte de la fréquence accrue de détérioration des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou de la prise d'autres traitements médicamenteux chez ces patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### **Pédiatrie (de six ans à moins de 18 ans)**

INTELENCE®, en association avec d'autres agents antirétroviraux, est indiqué pour le traitement de l'infection au VIH-1 chez des patients pédiatriques âgés de six ans à moins de 18 ans ayant déjà reçu des traitements antirétroviraux, y compris les patients qui présentent des souches de VIH-1 résistantes aux INNTI.

Cette indication repose sur les analyses effectuées à la semaine 24 dans le cadre d'un essai en cours de phase II à volet unique évaluant l'innocuité, les propriétés pharmacocinétiques et l'activité antirétrovirale d'INTELENCE® chez les patients pédiatriques âgés de six ans à moins de 18 ans qui ont déjà reçu des traitements antirétroviraux. Les résultats de l'analyse effectuée à la semaine 48 étaient semblables à ceux de l'analyse effectuée à la semaine 24. (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### **CONTRE-INDICATIONS**

L'administration concomitante d'INTELENCE® (étravirine) et de l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir ou de médicaments qui contiennent du dasabuvir est contre-indiquée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

INTELENCE® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'étravirine, à tout ingrédient de sa formulation ou à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **Peau**

Des réactions cutanées graves, pouvant engager le pronostic vital ou fatales ont été signalées chez des patients prenant INTELENCE® (étravirine). Au cours du développement clinique et de la post-commercialisation, des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et d'érythème polymorphe ont été signalés. Dans une étude épidémiologique post-commercialisation menée chez des enfants et adolescents infectés par le VIH-1 traités par INTELENCE® et d'autres antirétroviraux, des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés à une incidence plus élevée (1 %) que lors des essais cliniques menés chez les adultes (< 0,1 %). Des réactions d'hypersensibilité, y compris des éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une

éosinophilie (syndrome DRESS), ont également été signalées et étaient caractérisées par des éruptions cutanées, des manifestations constitutionnelles et parfois une dysfonction organique, comme l'insuffisance hépatique.

Le traitement par INTELENCE® doit être arrêté immédiatement en présence de signes ou de symptômes de réactions cutanées graves ou de réactions d'hypersensibilité graves (liste non exhaustive : éruption cutanée sévère ou éruption accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, formation de phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème facial, hépatite, éosinophilie). Un suivi clinique du patient, comprenant l'évaluation des taux des transaminases hépatiques, doit être effectué et un traitement approprié doit être établi. Tout retard dans l'arrêt du traitement par INTELENCE® après l'apparition d'une éruption cutanée sévère peut donner lieu à une réaction engageant le pronostic vital.

Lors des essais cliniques de phase III, des éruptions cutanées de grade 3 et de grade 4 ont été observées chez 1,3 % des sujets recevant INTELENCE® par rapport à 0,2 % des sujets recevant un placebo. Au total, 2 % des patients infectés par le VIH-1 et recevant INTELENCE® se sont retirés des essais cliniques de phase III en raison d'éruptions cutanées. Dans la plupart des cas, les éruptions étaient de sévérité légère à modérée et se sont manifestées surtout pendant la deuxième semaine de traitement, leur apparition étant peu fréquente après la semaine 4. Pour la plupart, les éruptions étaient spontanément résolutive au bout d'une ou deux semaines sans interruption du traitement. L'incidence des éruptions étaient plus élevée chez les femmes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Généralités**

Les patients ayant des troubles héréditaires d'intolérance au lactose ne doivent pas prendre ce médicament.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

L'étravirine a été évaluée pour déterminer son potentiel carcinogène lors d'une administration orale par gavage chez la souris et le rat sur une période allant jusqu'à 104 semaines. Une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'adénomes et carcinomes hépatocellulaires a été observée chez des souris femelles traitées. L'administration de l'étravirine n'a pas entraîné une augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs chez des rats mâles ou femelles. On ignore ce que les résultats obtenus chez la souris représentent pour l'être humain. Aux doses testées les plus élevées, les expositions systémiques à l'étravirine (basées sur l'ASC) ont été inférieures à celles observées chez l'être humain à la dose thérapeutique clinique (200 mg b.i.d.), les rapports de l'ASC chez l'animal comparativement à l'être humain étant de 0,6 (souris) et de 0,2 à 0,7 (rats) (voir **Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE, Carcinogénèse et mutagenèse**).

L'étravirine a donné des résultats négatifs à l'essai *in vitro* de mutation inverse d'Ames, à l'essai *in vitro* d'aberration chromosomique des lymphocytes humains et à l'essai *in vitro* de clastogénicité dans des cellules de lymphome de souris avec ou sans système d'activation métabolique. L'étravirine n'a pas induit de dommages chromosomiques dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris (voir **Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE, Carcinogénèse et mutagenèse**).

## **Système endocrinien/métabolisme**

### **Lipides sériques et glucose sanguin**

Les taux de lipides sériques et de glucose sanguin peuvent augmenter au cours d'un traitement antirétroviral. Le contrôle de la maladie et des changements de mode de vie peuvent aussi contribuer à des changements de ces valeurs. Il convient d'envisager la mesure des taux de lipides sériques et de glucose sanguin. Les troubles lipidiques et les augmentations du glucose sanguin doivent être pris en charge cliniquement de manière appropriée.

## **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

### **Atteinte hépatique**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La pharmacocinétique d'INTELENCE® n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Atteinte hépatique**).

### **Pancréatite**

De rares cas de pancréatite ont été signalés (< 1 %) au cours des essais cliniques sur INTELENCE®. Dans les essais de phase III contrôlés par placebo DUET-1 et DUET-2, le taux de pancréatite clinique était semblable chez les patients traités par INTELENCE® (4/599; 0,7 %) et ceux qui recevaient le placebo (2/604; 0,3 %). Un cas de pancréatite a été signalé chez un volontaire sain (1/1 093; 0,09 %).

Dans les essais DUET, des augmentations asymptomatiques de grade 3 ou 4 des taux sériques d'amylase ont été observées chez un nombre semblable de patients traités par INTELENCE® (7,5 %) et de patients recevant le placebo (7,9 %) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies de laboratoire**). Des taux accrus de lipase de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 2,7 % des patients traités par INTELENCE® comparativement à 1,7 % des patients recevant le placebo.

## **Système immunitaire**

### **Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire**

Un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients recevant une association d'antirétroviraux, y compris INTELENCE®. Pendant la phase initiale du traitement, les patients répondant au traitement antirétroviral pourraient présenter une réaction inflammatoire à des pathogènes opportunistes asymptomatiques ou résiduels (tels que MAC, CMV, PCP et TB) et nécessiter une évaluation et un traitement supplémentaires.

Des troubles auto-immuns (tels que la maladie de Graves, l'hépatite auto-immune, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) ont aussi été observés dans les cas de reconstitution immunitaire. Toutefois, le délai avant l'apparition de ces troubles est plus variable. Ils peuvent même survenir plusieurs mois après le début du traitement et présenter parfois une présentation atypique.

## **Fonction rénale**

### **Insuffisance rénale**

La clairance rénale de l'étravirine étant minimale (< 1,2 %), une diminution de la clairance totale est peu probable chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucune précaution spéciale ni ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. En raison de la forte affinité de l'étravirine pour les protéines plasmatiques, il est peu probable qu'elle soit éliminée en proportion importante par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale**).

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes**

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'utilisation de l'étravirine chez la femme enceinte. Les études animales n'ont pas montré de toxicité développementale ni d'effet sur la fonction reproductive ou la fertilité (voir *Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE, Reproduction et développement*).

INTELENCE® (200 mg b.i.d.), a été évalué en association avec d'autres antirétroviraux dans une étude ouverte menée chez 15 femmes enceintes au cours du deuxième et troisième trimestres de grossesse et en postpartum. Des données pharmacocinétiques sont disponibles sur l'étravirine se rapportant à 13 femmes au deuxième trimestre de grossesse, 10 femmes au troisième trimestre et 10 femmes en postpartum. L'exposition à l'étravirine totale était généralement plus élevée durant la grossesse en comparaison avec la période du postpartum, et dans une moindre mesure pour l'exposition à l'étravirine non liée. En raison de l'augmentation de l'exposition à l'étravirine durant la grossesse, la prudence s'impose chez les patientes enceintes ayant besoin de médicaments concomitants ou ayant des comorbidités qui pourraient amplifier l'exposition à l'étravirine (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Grossesse et postpartum**). Aucun résultat cliniquement pertinent n'a été observé chez les mères et les nouveau-nés dans cette étude.

INTELENCE® ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les avantages escomptés justifient le risque possible.

**Registre des grossesses sous traitement antirétroviral :** *Un registre appelé Antiretroviral Pregnancy Registry a été établi pour surveiller l'évolution, chez la mère et le fœtus, des grossesses chez les femmes exposées à INTELENCE®. Nous encourageons les médecins à inscrire leurs patientes en composant le 1-800-258-4263.*

### **Femmes qui allaitent**

L'étravirine est excrétée dans le lait maternel humain. En raison du risque de transmission du VIH et du risque d'événements indésirables chez l'enfant nourri au sein, on doit aviser les mères de ne pas allaiter si elles reçoivent INTELENCE®.

### **Pédiatrie (< 18 ans)**

L'évaluation de l'innocuité chez les enfants et les adolescents s'appuie sur l'analyse effectuée à la semaine 24 dans le cadre de l'essai de phase II PIANO à volet unique mené auprès de 101 patients

pédiatriques infectés par le VIH-1 ayant déjà reçu des antirétroviraux. Dans le cadre de cet essai, ces patients âgés de six ans à moins de 18 ans et pesant au moins 16 kg (35,2 lb) ont reçu INTELENCE® en association avec d'autres agents antirétroviraux (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'innocuité et l'efficacité d'INTELENCE® n'ont pas été établies pour les patients pédiatriques de moins de six ans et les patients n'ayant jamais reçu de traitement.

### **Gériatrie (> 65 ans)**

Les études cliniques sur INTELENCE® ne portaient pas sur un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer si la réponse de ces patients au traitement diffère de celle de sujets plus jeunes. En général, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'INTELENCE® aux patients âgés, pour tenir compte de la fréquence accrue de détérioration des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou de la prise d'autres traitements médicamenteux chez ces patients.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Adultes**

#### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

L'évaluation de l'innocuité repose sur l'ensemble des données recueillies auprès de 1 203 patients participant aux essais continus de phase III contrôlés par placebo réalisés chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et ayant déjà reçu des traitements antirétroviraux [DUET-1 (TMC125-C206) et DUET-2 (TMC125-C216)], parmi lesquels 599 recevaient INTELENCE® (étravirine) à raison de 200 mg b.i.d. Dans ces essais réunis, l'exposition médiane des sujets du groupe INTELENCE® et du groupe placebo a été de 52,3 et de 51,0 semaines respectivement.

Au total, 79,3 % et 73,0 % des sujets adultes ont présenté des effets indésirables médicamenteux (EIM, soit des événements indésirables considérés comme liés à INTELENCE®) avec INTELENCE® et le placebo, respectivement. La sévérité de la majorité des EIM signalés au cours du traitement par INTELENCE® était de grade 1 ou 2. Des EIM de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 22,2 % et 17,2 % des sujets recevant respectivement INTELENCE® et le placebo. Les EIM de grade 3 ou 4 signalés le plus souvent ont été l'hypertriglycémie (INTELENCE® 4,2 % et placebo 2,3 %), l'hypercholestérolémie (INTELENCE® 2,2 % et placebo 2,3 %), l'insuffisance rénale (INTELENCE® 2,0 % et placebo 1,2 %) et l'anémie (INTELENCE® 1,7 % et placebo 1,3 %). On a relevé des EIM signalés comme événement indésirable grave chez 6,8 % et 8,3 % des sujets traités respectivement par INTELENCE® et par le placebo. Des EIM ont entraîné l'arrêt définitif du médicament expérimental chez 5,2 % des sujets recevant INTELENCE® et chez 2,6 % de ceux qui recevaient le placebo. Les EIM le plus souvent signalés (de tout grade) avec INTELENCE® dans les essais DUET regroupés étaient les éruptions cutanées (de tout type), signalées par 19,2 % des sujets traités par INTELENCE® et 10,9 % des sujets sous placebo, la diarrhée (18,0 % et 23,5 %) et les nausées (14,9 % et 12,8 %).

#### **Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets*



*indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.*

Les effets indésirables médicamenteux d'intensité modérée ou supérieure ( $\geq$  grade 2) et signalés par au moins 1 % des sujets adultes traités par INTELENCE® (200 mg b.i.d.) dans les essais DUET-1 et DUET-2 sont présentés au Tableau 1. Les anomalies de laboratoire considérées comme des effets indésirables médicamenteux sont regroupées au Tableau 3.

<b>Tableau 1 : Effets indésirables apparus en cours de traitement<sup>‡</sup> d'intensité au moins modérée (grades 2 à 4) chez au moins 1 % des sujets adultes des groupes traités par INTELENCE®</b>		
<b>Classe de systèmes-organes</b> Terme préférentiel, %	<b>Essais DUET-1 et DUET-2</b>	
	<b>INTELENCE® + TB</b> <b>n = 599</b>	<b>Placebo + TB</b> <b>n = 604</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Anémie	4,0 %	3,8 %
Thrombopénie	1,3 %	1,5 %
<b>Affections cardiaques</b>		
Infarctus du myocarde	1,3 %	0,3 %
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Diarrhée	7,0 %	11,3 %
Nausées	5,2 %	4,8 %
Douleur abdominale	3,5 %	3,1 %
Vomissements	2,8 %	2,8 %
Reflux gastro-œsophagien	1,8 %	1,0 %
Flatulence	1,5 %	1,0 %
Gastrite	1,5 %	1,0 %
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Fatigue	3,5 %	4,6 %
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hypertriglycéridémie	6,3 %	4,3 %
Hypercholestérolémie	4,3 %	3,6 %
Hyperlipidémie	2,5 %	1,3 %
Hyperglycémie	1,5 %	0,7 %
Diabète sucré	1,3 %	0,2 %
<b>Affections du système nerveux</b>		
Neuropathie périphérique	3,8 %	2,0 %
Céphalées	3,0 %	4,5 %
<b>Affections psychiatriques</b>		
Insomnie	2,7 %	2,8 %
Anxiété	1,7 %	2,6 %
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
Insuffisance rénale	2,7 %	2,0 %
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Éruption cutanée	10,0 %	3,5 %

Lipohypertrophie	1,0 %	0,3 %
Sueurs nocturnes	1,0 %	1,0 %
<b>Affections vasculaires</b>		
Hypertension	3,2 %	2,5 %
* Comprend les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement, probablement ou très vraisemblablement liés au médicament		
n = nombre total de sujets par groupe de traitement		
TB = traitement de base		

### Éruptions cutanées

Parmi les effets indésirables médicamenteux de sévérité au moins de grade 2 signalés au cours des essais de phase III, le plus fréquent a été l'éruption cutanée (10,0 %). Au cours du développement clinique d'INTELENCE<sup>®</sup>, on a signalé des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de réactions d'hypersensibilité graves et d'érythème polymorphe chez < 0,1 % des sujets adultes. Au total, 2 % des patients infectés par le VIH-1 et recevant INTELENCE<sup>®</sup> se sont retirés des essais cliniques de phase III en raison d'éruptions cutanées. En général, les éruptions cutanées ont été de sévérité légère à modérée, maculeuses, maculopapuleuses ou érythémateuses, et se sont manifestées surtout pendant la deuxième semaine de traitement, leur apparition étant peu fréquente après la semaine 4. Les éruptions cutanées se sont résolues le plus souvent au bout d'une ou deux semaines sans l'interruption du traitement. Dans le bras INTELENCE<sup>®</sup> des études de phase III, l'incidence d'éruptions cutanées était plus élevée chez les femmes que chez les hommes (des éruptions ont été signalées chez 9 femmes sur 60 [15 %] comparativement à 51 hommes sur 539 [9,5 %]; l'abandon du traitement en raison d'éruptions cutanées a été rapporté chez 3 femmes sur 60 [5 %] comparativement à 10 hommes sur 539 [1,9 %]). Chez les patients ayant des antécédents d'éruptions cutanées liées aux INNTI, il n'a pas semblé y avoir de risque accru d'apparition d'une éruption cutanée liée à INTELENCE<sup>®</sup> comparativement aux patients n'ayant pas d'antécédents d'éruptions cutanées liées aux INNTI. Voir le Tableau 2 pour un résumé des manifestations de type éruption cutanée.

<b>Tableau 2 : Éruptions cutanées (de tout type) – analyse des essais DUET à la semaine 48</b>		
<b>Résumé des éruptions cutanées – Nob (%)</b>	<b>Placebo n = 604</b>	<b>Essais DUET regroupés n = 599</b>
<b>Éruptions cutanées (de tout type)</b>	<b>66 (10,9)</b>	<b>115 (19,2)</b>
Grade 1	46 (7,6)	61 (10,2)
Grade 2	21 (3,5)	52 (8,7)
Grade 3	0	8 (1,3)
Délai d'apparition en jours, médiane	50,0	14,0
Durée en jours, médiane	26,0	15,0
<b>Ayant entraîné l'arrêt définitif</b>	<b>0</b>	<b>13 (2,2)</b>
<b>Éruption vésiculaire</b>	<b>1 (0,2)</b>	<b>0</b>
n = nombre de sujets; Nob = nombre de sujets avec observations		

### **Effets indésirables moins fréquents du médicament déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)**

Les effets indésirables médicamenteux apparus en cours de traitement dans les essais DUET-1 et DUET-2 (n = 599) chez moins de 1 % des patients adultes recevant INTELENCE<sup>®</sup> (200 mg b.i.d.),

et d'intensité au moins modérée ( $\geq$  grade 2) sont énumérés ci-dessous par classes de systèmes-organes :

**Affections cardiaques :** angine de poitrine, fibrillation auriculaire

**Affections de l'oreille et du labyrinthe :** vertige

**Affections oculaires :** vision trouble

**Affections gastro-intestinales :** distension abdominale, constipation, bouche sèche, hématomèse, pancréatite, efforts de vomissement, stomatite

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** léthargie

**Affections hépatobiliaires :** hépatite cytolytique, stéatose hépatique, hépatite, hépatomégalie

**Affections du système immunitaire :** hypersensibilité médicamenteuse, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** anorexie, dyslipidémie

**Affections du système nerveux :** convulsions, trouble de l'attention, hypoesthésie, syncope, amnésie, hypersomnie, paresthésie, somnolence, tremblement

**Affections psychiatriques :** rêves anormaux, état confusionnel, désorientation, nervosité, cauchemars, trouble du sommeil

**Affections des organes de reproduction et du sein :** gynécomastie

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** bronchospasme, dyspnée d'effort

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** peau sèche, hyperhidrose, prurigo, œdème de la face

D'autres effets indésirables médicamenteux, observés dans d'autres essais, survenant chez moins de 1 % des patients recevant INTELENCE® (200 mg b.i.d.) et d'intensité au moins modérée ( $\geq$  grade 2) sont énumérés ci-dessous par système organique :

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** lipodystrophie acquise

**Affections du système nerveux :** accident vasculaire cérébral hémorragique

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** œdème angioneurotique, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique.

Parmi les autres effets indésirables médicamenteux d'intensité au moins modérée qui ont été observés dans le cadre d'autres essais cliniques et dont chacun a été signalé par un maximum de 0,5 % des sujets, on compte les suivants : lipodystrophie acquise, œdème angioneurotique, érythème

polymorphe et AVC hémorragique. De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés (< 0,1 %) pendant le développement clinique d'INTELENCE®.

## **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

### **Anomalies de laboratoire**

Les anomalies cliniques de laboratoire apparues en cours de traitement (grade 3 ou 4) dans la population de patients adultes et signalées chez au moins 2 % des sujets recevant INTELENCE® sont présentées dans le tableau ci-après. Toutes les autres anomalies de laboratoire de grade 3 ou 4 ont été observées chez moins de 2 % des patients traités par INTELENCE®.

<b>Tableau 3 : Anomalies de laboratoire de grade 3 ou 4 apparues en cours de traitement et signalées chez au moins 2 % des sujets adultes</b>		
<b>Essais DUET-1 et DUET-2 regroupés</b>		
<b>Paramètre de laboratoire Terme préférentiel, n (%)</b>	<b>INTELENCE® + TB n = 599</b>	<b>Placebo + TB n = 604</b>
<b>BIOCHIMIE GÉNÉRALE</b>		
<b>Amylase pancréatique</b>	<b>53 (8,9)</b>	<b>57 (9,4)</b>
Grade 3	44 (7,4)	51 (8,4)
Grade 4	9 (1,5)	6 (1,0)
<b>Créatinine</b>	<b>12 (2,0)</b>	<b>10 (1,7)</b>
Grade 3	12 (2,0)	9 (1,5)
Grade 4	0 (0)	1 (0,2)
<b>Lipase</b>	<b>20 (3,4)</b>	<b>16 (2,6)</b>
Grade 3	12 (2,0)	13 (2,2)
Grade 4	8 (1,3)	3 (0,5)
<b>HÉMATOLOGIE GÉNÉRALE</b>		
<b>Numération leucocytaire</b>	<b>12 (2,0)</b>	<b>26 (4,3)</b>
Grade 3	6 (1,0)	22 (3,6)
Grade 4	6 (1,0)	4 (0,7)
<b>HÉMATOLOGIE DIFFÉRENTIELLE</b>		
<b>Neutrophiles</b>	<b>30 (5,1)</b>	<b>45 (7,5)</b>
Grade 3	21 (3,5)	26 (4,3)
Grade 4	9 (1,5)	19 (3,1)
<b>LIPIDES ET GLUCOSE</b>		
<b>Cholestérol total</b>	<b>48 (8,1)</b>	<b>32 (5,3)</b>
Grade 3	48 (8,1)	32 (5,3)
<b>Lipoprotéine de basse densité</b>	<b>42 (7,2)</b>	<b>39 (6,6)</b>
Grade 3	42 (7,2)	39 (6,6)
<b>Glycémie élevée</b>	<b>21 (3,5)</b>	<b>14 (2,3)</b>
Grade 3	21 (3,5)	13 (2,2)
Grade 4	0 (0)	1 (0,2)
<b>Triglycérides</b>	<b>55 (9,2)</b>	<b>35 (5,8)</b>
Grade 3	34 (5,7)	24 (4,0)
Grade 4	21 (3,5)	11 (1,8)
<b>PARAMÈTRES HÉPATIQUES</b>		
<b>Alanine aminotransférase</b>	<b>22 (3,7)</b>	<b>12 (2,0)</b>
Grade 3	16 (2,7)	10 (1,7)
Grade 4	6 (1,0)	2 (0,3)
<b>Aspartate aminotransférase</b>	<b>19 (3,2)</b>	<b>12 (2,0)</b>

Grade 3	16 (2,7)	10 (1,7)
Grade 4	3 (0,5)	2 (0,3)
TB = Traitement de base		

### **Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C**

Selon l'analyse des données regroupées des études DUET-1 et DUET-2, le profil d'innocuité des sujets adultes co-infectés (n = 139) était généralement comparable dans le groupe INTELENCE® et le groupe placebo. Il y avait une plus forte incidence de troubles du système hépatique et biliaire chez les sujets co-infectés traités par INTELENCE® (12,5 % des 72 sujets) que chez les sujets co-infectés du groupe placebo (9,0 % des 67 sujets). On n'a observé aucun schéma ni type d'événement précis.

Chez les sujets co-infectés :

- Des élévations du taux d'ASAT de grade 3 ou 4 se sont produites chez 9,7 % des sujets du groupe INTELENCE® par rapport à 6,0 % des sujets du groupe placebo;
- Des élévations du taux d'ALAT de grade 3 ou 4 se sont produites chez 11,1 % des sujets du groupe INTELENCE® par rapport à 7,5 % des sujets du groupe placebo;
- Des élévations du taux de bilirubine de grade 3 ou 4 se sont produites chez 5,7 % des sujets du groupe INTELENCE® par rapport à 1,5 % des sujets du groupe placebo.

### **Expérience d'essai clinique chez les patients pédiatriques (âgés de six ans à moins de 18 ans)**

L'évaluation de l'innocuité chez les enfants et les adolescents s'appuie sur l'analyse effectuée à la semaine 24 de l'essai de phase II PIANO à volet unique (TMC125-C213) mené auprès de 101 patients pédiatriques infectés par le VIH-1 et ayant déjà reçu des antirétroviraux. Dans le cadre de cet essai, ces patients âgés de six ans à moins de 18 ans et pesant au moins 16 kg (35,2 lb) ont reçu INTELENCE® en association avec d'autres agents antirétroviraux (voir **ESSAIS CLINIQUES**). La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables médicamenteux chez les patients pédiatriques étaient comparables à ceux qui ont été observés chez les patients adultes. Parmi les effets indésirables de sévérité au moins de grade 2 et signalés chez plus de 2 % des patients pédiatriques, on compte l'éruption cutanée (14,9 %), la diarrhée (5,9 %), les vomissements (4,0 %), les céphalées (4,0 %), les bronchospasmes (3,0 %) et l'hypercholestérolémie (3,0 %). Les éruptions cutanées ont été signalées plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes (des éruptions de sévérité de grade 2 ou plus ont été signalées chez 13 femmes sur 64 (20,3 %) comparativement à 2 hommes sur 37 (5,4 %); l'abandon du traitement en raison d'éruptions cutanées a été rapporté chez 4 femmes sur 64 (6,3 %), alors qu'en comparaison, aucun abandon n'a été rapporté chez les 37 hommes (0 %), pour la même raison). En général, les éruptions cutanées ont été de sévérité légère ou modérée et spontanément résolutive, maculeuses ou papuleuses, et se sont manifestées pendant la deuxième semaine du traitement. Les éruptions cutanées se sont résorbées le plus souvent au bout d'une semaine sans l'interruption du traitement. Les éruptions cutanées, y compris les réactions graves de grade 3 ou 4 et l'abandon du traitement, sont survenues plus souvent chez les sujets féminins que chez les sujets masculins. Le profil d'innocuité chez les sujets ayant reçu un traitement pendant 48 semaines était semblable au profil d'innocuité observé chez les sujets ayant reçu un traitement pendant 24 semaines.

## **Effets indésirables du médicament déterminés depuis la commercialisation**

**Affections du système immunitaire** : syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, réactions d'hypersensibilité graves, y compris des éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie (syndrome DRESS), avec cas d'insuffisance hépatique (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire**).

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : nécrolyses épidermiques toxiques à issue fatale (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau**).

**Affections musculosquelettiques et systémiques** : myopathie, rhabdomyolyse

### **Études post-commercialisation chez les patients pédiatriques**

Dans une étude épidémiologique de pharmacovigilance menée après la commercialisation, destinée à définir le profil d'innocuité à long terme de l'étravirine chez des enfants et adolescents infectés par le VIH-1 qui recevaient de l'étravirine et d'autres antirétroviraux contre le VIH-1 (N = 182), des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés à une incidence plus élevée (1 %) que lors des essais cliniques menés chez les adultes (< 0,1 %).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

L'étravirine est métabolisée par le cytochrome CYP3A4, le CYP2C9 et le CYP2C19 et ensuite par la glucuronidation des métabolites par l'uridine-diphosphate glucuronosyltransférase (UDPGT). Par conséquent, l'administration concomitante d'INTELENCE® (étravirine) et de médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A, du CYP2C9 ou du CYP2C19 pourrait entraîner une perturbation des concentrations plasmatiques d'étravirine et modifier l'effet thérapeutique ou le profil d'effets indésirables d'INTELENCE®.

L'étravirine est un inducteur du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C9, du CYP2C19 et de la glycoprotéine P. Par conséquent, la coadministration de médicaments qui sont des substrats du CYP3A4, du CYP2C9, du CYP2C19 ou qui sont transportés par la glycoprotéine P avec INTELENCE® pourrait entraîner une perturbation des concentrations plasmatiques du ou des médicaments administrés en concomitance et modifier leur effet thérapeutique ou leur profil d'effets indésirables.

### **Interactions médicament-médicament**

L'administration concomitante d'INTELENCE® et de l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir ou de médicaments qui contiennent du dasabuvir est contre-indiquée puisqu'une baisse de l'exposition (induction du CYP3A par l'étravirine) peut mener à une perte potentielle de l'activité thérapeutique de l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir ou du dasabuvir (**voir CONTRE-INDICATIONS**).

Les médicaments qui ne sont pas recommandés pour une administration concomitante avec INTELENCE® sont répertoriés au Tableau 4. Ces recommandations reposent soit sur des études sur les

interactions médicamenteuses, soit sur des interactions prévisibles en raison de l'ampleur de l'interaction attendue et du risque d'événements graves ou de perte d'efficacité.

<b>Tableau 4 : Médicaments ne devant pas être coadministrés avec INTELENCE®</b>	
<b>Classe du médicament concomitant : nom du médicament</b>	<b>Commentaire clinique</b>
<b>Agents antiviraux anti-VIH : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</b>	
éfavirenz névirapine délavirdine rilpivirine	<p>Il n'a pas été démontré que l'association de deux INNTI était bénéfique. L'emploi concomitant d'INTELENCE® et d'éfavirenz ou de névirapine pourrait provoquer une diminution de la concentration plasmatique d'étravirine et une perte d'effet thérapeutique d'INTELENCE®. Il ne faut pas administrer INTELENCE® en concomitance avec d'autres INNTI.</p> <p>Il n'a pas été démontré que l'association de deux INNTI était bénéfique. Il ne faut pas administrer INTELENCE® et la délavirdine ou la rilpivirine en concomitance.</p>
<b>Agents antiviraux anti-VIH : Inhibiteurs de la protéase (IP) du VIH non potentialisés (c.-à-d. sans coadministration de ritonavir à faible dose)</b>	
ritonavir	L'utilisation concomitante d'INTELENCE® et d'une dose complète de ritonavir (600 mg b.i.d.) peut entraîner une diminution importante de la concentration plasmatique de l'étravirine et peut conduire ainsi à une perte d'effet thérapeutique d'INTELENCE®. Il n'est pas recommandé de coadministrer du ritonavir à pleine dose (600 mg b.i.d.) avec INTELENCE®.
atazanavir nelfinavir indinavir	L'utilisation concomitante d'INTELENCE® et d'un de ces IP sans coadministration de ritonavir à faible dose pourrait provoquer une altération significative des concentrations plasmatiques de l'IP. INTELENCE® ne doit pas être administré en concomitance avec des IP sans ritonavir à faible dose.
<b>Agents antiviraux anti-VIH : Inhibiteurs de la protéase (IP) du VIH potentialisés (par coadministration de ritonavir à faible dose)</b>	
fosamprénavir/ritonavir	Une augmentation de l'exposition à l'amprénavir de 69 % a été observée lors de l'administration concomitante de fosamprénavir/ritonavir et d'étravirine. Les doses appropriées d'INTELENCE® et de fosamprénavir/ritonavir, lorsque administrés en association, n'ont pas été déterminées. Il ne faut pas administrer INTELENCE® et le fosamprénavir/ritonavir en concomitance.
tipranavir/ritonavir	L'utilisation concomitante d'INTELENCE® et de tipranavir/ritonavir à faible dose peut entraîner une diminution importante de la concentration plasmatique de l'étravirine et une perte d'effet thérapeutique d'INTELENCE®. Il ne faut pas administrer le

**Tableau 4 : Médicaments ne devant pas être coadministrés avec INTELENCE®**

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Commentaire clinique
	tipranavir/ritonavir à faible dose et INTELENCE® en concomitance.
<b>Agents antiviraux anti-VIH : Inhibiteurs de la protéase (IP) du VIH potentialisés (par coadministration de cobicistat)</b>	
atazanavir/cobicistat darunavir/cobicistat	L'administration concomitante d'INTELENCE® et d'atazanavir/cobicistat ou de darunavir/cobicistat peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'IP et/ou du cobicistat, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance. L'administration concomitante d'INTELENCE® et d'atazanavir/cobicistat ou de darunavir/cobicistat n'est pas recommandée.
<b>Antiviraux à action directe sur le virus de l'hépatite C (VHC) :</b>	
elbasvir/grazoprévir  siméprévir	L'administration concomitante d'INTELENCE® et d'elbasvir/grazoprévir peut entraîner une diminution des concentrations d'elbasvir et de grazoprévir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de l'elbasvir/grazoprévir. Il n'est pas recommandé d'administrer INTELENCE® en concomitance avec l'elbasvir/grazoprévir.  L'utilisation concomitante d'INTELENCE® et de siméprévir peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de siméprévir. Il n'est pas recommandé d'administrer INTELENCE® en concomitance avec le siméprévir.
<b>Anticonvulsivants :</b> carbamazépine phénobarbital phénytoïne	La carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne sont des inducteurs des enzymes CYP450. INTELENCE® ne doit pas être utilisé en association avec la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne car leur coadministration peut entraîner une diminution importante des concentrations plasmatiques de l'étravirine et une perte d'effet thérapeutique d'INTELENCE®.
<b>Antimycobactériens :</b> rifampicine	La rifampicine est un inducteur puissant des enzymes CYP450. INTELENCE® ne doit pas être utilisé en association avec la rifampicine car une coadministration peut provoquer des diminutions importantes des concentrations plasmatiques de l'étravirine et une perte d'effet thérapeutique d'INTELENCE®.
<b>Médicaments à base de plantes médicinales :</b> millepertuis commun ( <i>Hypericum perforatum</i> )	INTELENCE® ne doit pas être utilisé en association avec des produits contenant du millepertuis car leur coadministration peut entraîner une diminution importante des concentrations plasmatiques de l'étravirine et une perte d'effet thérapeutique



**Tableau 4 : Médicaments ne devant pas être coadministrés avec INTELENCE®**

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Commentaire clinique
	d'INTELENCE®.

Les médicaments présentant un potentiel établi ou présumé d'interaction importante avec INTELENCE® sont énumérés au Tableau 5. Ces recommandations reposent soit sur des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions prévisibles en raison de l'ampleur de l'interaction attendue et du risque d'événements graves ou de perte d'efficacité.

**Tableau 5 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : Des modifications de la dose ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées sur la base d'études sur les interactions médicamenteuses ou d'une interaction prévisible**

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de l'étravirine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
<b>Agents antiviraux anti-VIH : Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI/INTI)</b>		
didanosine <sup>‡</sup>	↔ étravirine ↔ didanosine	La coadministration d'INTELENCE® et de didanosine ne nécessite pas d'ajustement posologique. La didanosine étant administrée à jeun, elle doit être prise une heure avant ou deux heures après INTELENCE® (qui doit être pris à la fin d'un repas).
fumarate de ténofovir disoproxil <sup>‡</sup>	↓ étravirine ↔ ténofovir	La coadministration d'INTELENCE® et de fumarate de ténofovir disoproxil ne nécessite pas d'ajustement posologique.
Autres INTI : La voie rénale étant la principale voie d'élimination des autres INTI (p. ex. abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine et zidovudine), aucune interaction n'est à prévoir entre ces médicaments et INTELENCE®.		
<b>Agents antiviraux anti-VIH : Inhibiteurs de la protéase (IP) potentialisés (par coadministration de ritonavir à faible dose)</b>		
atazanavir/ritonavir	↔ étravirine ↓ atazanavir	L'utilisation concomitante d'INTELENCE® et d'atazanavir/ritonavir peut diminuer, dans certains cas de façon importante, la C <sub>min</sub> d'atazanavir.  Il faut faire preuve de prudence lorsqu'INTELENCE® est coadministré avec de l'atazanavir/ritonavir. Une surveillance étroite de la réponse virologique du VIH est recommandée.
darunavir/ritonavir <sup>‡</sup>	↓ étravirine ↔ darunavir	Une diminution de 37 % de l'exposition systémique moyenne (ASC) à l'étravirine a été observée lorsqu'INTELENCE® était administré en concomitance avec le darunavir/ritonavir. Toutefois, l'association de darunavir/ritonavir et d'étravirine a été utilisée de façon sûre et efficace dans les essais de phase III. Par conséquent, la coadministration d'INTELENCE® avec l'association darunavir/ritonavir

<b>Tableau 5 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : Des modifications de la dose ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées sur la base d'études sur les interactions médicamenteuses ou d'une interaction prévisible</b>		
<b>Classe du médicament concomitant : nom du médicament</b>	<b>Effet sur la concentration de l'étravirine ou du médicament concomitant</b>	<b>Commentaire clinique</b>
		ne nécessite pas d'ajustement posologique.
lopinavir/ritonavir (capsule molle) ‡	↑ étravirine ↓ lopinavir	En cas de coadministration d'INTELENCE® et de lopinavir/ritonavir, on s'attend à ce que l'exposition systémique moyenne (ASC) à l'étravirine soit supérieure d'environ 85 % à celle obtenue dans les essais de phase III <sup>†‡</sup> . Les données sur l'innocuité d'une exposition accrue à l'étravirine sont limitées. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre INTELENCE® et le lopinavir/ritonavir en association.
lopinavir/ritonavir (comprimé) ‡	↔ lopinavir ↓ étravirine	Une diminution d'environ 35% de l'exposition systémique moyenne (ASC) à l'étravirine a été observée lors de la coadministration d'INTELENCE® avec l'association lopinavir/ritonavir. Cette réduction est semblable à celle de l'exposition systémique moyenne à l'étravirine observée en présence de darunavir/ritonavir dans les essais de phase III. Par conséquent, INTELENCE® peut être administré en concomitance avec la préparation lopinavir/ritonavir en comprimé sans ajustement posologique.
saquinavir/ritonavir <sup>‡</sup>	↓ étravirine ↔ saquinavir	Une diminution d'environ 33 % de l'exposition systémique moyenne (ASC) à l'étravirine a été observée lorsque le médicament INTELENCE® était administré en concomitance avec le saquinavir/ritonavir. La réduction de l'exposition systémique moyenne à l'étravirine en présence de saquinavir/ritonavir est semblable à celle observée en présence de darunavir/ritonavir; par conséquent, la coadministration d'INTELENCE® avec l'association saquinavir/ritonavir ne nécessite pas d'ajustement posologique.
<b>Agents antiviraux anti-VIH : Bithérapie d'inhibiteurs de la protéase du VIH potentialisés</b>		
lopinavir/saquinavir/ ritonavir <sup>‡</sup>	↔ étravirine ↓ lopinavir ↓ saquinavir	La coadministration d'INTELENCE® avec l'association lopinavir/saquinavir/ritonavir ne nécessite pas d'ajustement posologique.
<b>Antagonistes du CCR5</b>		
maraviroc	↔ étravirine ↓ maraviroc	L'utilisation concomitante d'INTELENCE® et de maraviroc pourrait entraîner une diminution significative (53 %) des concentrations plasmatiques de maraviroc. Lorsqu'INTELENCE® est coadministré avec du maraviroc en l'absence d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (p.ex. un IP potentialisé), la posologie recommandée de maraviroc est de 600 mg b.i.d. Aucun ajustement posologique d'INTELENCE® n'est nécessaire.

<b>Tableau 5 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : Des modifications de la dose ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées sur la base d'études sur les interactions médicamenteuses ou d'une interaction prévisible</b>		
<b>Classe du médicament concomitant : nom du médicament</b>	<b>Effet sur la concentration de l'étravirine ou du médicament concomitant</b>	<b>Commentaire clinique</b>
maraviroc/darunavir/ritonavir	↔ étravirine ↑ maraviroc	Lorsqu'INTELENCE® est coadministré avec du maraviroc en présence d'un inhibiteur puissant du CYP3A (p.ex. un IP potentialisé), la posologie recommandée de maraviroc est de 150 mg b.i.d. Aucun ajustement posologique d'INTELENCE® n'est nécessaire.
<b>Agents antiviraux anti-VIH : Inhibiteurs de fusion</b>		
enfuvirtide	↔ étravirine ↔ enfuvirtide	Aucune interaction prévisible pour INTELENCE® ou l'enfuvirtide en coadministration.
<b>Agents antiviraux anti-VIH : Inhibiteurs du transfert de brins de l'intégrase</b>		
dolutégravir	↔ étravirine ↓ dolutégravir	INTELENCE® a entraîné une diminution importante des concentrations plasmatiques de dolutégravir. Une comparaison croisée des données des études aux données pharmacocinétiques historiques sur INTELENCE® a révélé que le dolutégravir n'a pas semblé modifier la pharmacocinétique d'INTELENCE®.
dolutégravir/darunavir/ritonavir	↔ étravirine ↓ dolutégravir	L'effet d'INTELENCE® sur les concentrations plasmatiques du dolutégravir était atténué par la coadministration de darunavir/ritonavir ou de lopinavir/ritonavir, et on s'attend à ce que cet effet soit atténué par la coadministration d'atazanavir/ritonavir.
dolutégravir/lopinavir/ritonavir	↔ étravirine ↔ dolutégravir	Le dolutégravir ne doit être utilisé avec INTELENCE® qu'en coadministration avec de l'atazanavir/ritonavir, du darunavir/ritonavir ou du lopinavir/ritonavir.
raltégravir <sup>‡</sup>	↔ étravirine ↓ raltégravir	La coadministration d'INTELENCE® et de raltégravir ne nécessite pas d'ajustement posologique.
<b>Autres agents</b>		
<b>Antiarythmiques :</b> amiodarone bépridil disopyramide flécaïnide lidocaïne (systémique) mexilétine propafénone quinidine	↓ antiarythmiques	Les concentrations de ces antiarythmiques peuvent diminuer lorsqu'ils sont coadministrés avec INTELENCE®. Des précautions sont justifiées et une surveillance des concentrations thérapeutiques, si possible, est recommandée pour les antiarythmiques coadministrés avec INTELENCE®.
digoxine	↑ digoxine ↔ étravirine	La coadministration d'INTELENCE® et de digoxine ne nécessite pas d'ajustement posologique. Il est recommandé de surveiller le taux de digoxine lorsque celle-ci est coadministrée avec INTELENCE®.

**Tableau 5 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : Des modifications de la dose ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées sur la base d'études sur les interactions médicamenteuses ou d'une interaction prévisible**

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de l'étravirine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
<b>Anticoagulants :</b> warfarine	↑ warfarine	Les concentrations de la warfarine peuvent être affectées en cas de coadministration avec INTELENCE®. On s'attend à ce que l'administration concomitante d'INTELENCE® et de warfarine provoque une augmentation de l'exposition à la warfarine, tandis que l'exposition à l'étravirine ne devrait pas changer. Il est recommandé de surveiller le rapport international normalisé (INR) lorsque la warfarine est associée à INTELENCE®.
<b>Anti-infectieux :</b> azithromycine  clarithromycine‡	↔ étravirine ↔ azithromycine  ↑ étravirine ↓ clarithromycine ↑ 14-OH-clarithromycine	L'azithromycine étant principalement éliminée par voie rénale, aucune interaction n'est à prévoir entre l'azithromycine et INTELENCE®.  L'exposition à la clarithromycine a été réduite par l'étravirine; toutefois les concentrations du métabolite actif, la 14-hydroxy-clarithromycine, ont augmenté. La 14-hydroxy-clarithromycine ayant une activité réduite contre les souches du complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), l'ensemble de l'activité contre ces agents pathogènes peut être modifié. Par conséquent, des agents de remplacement de la clarithromycine, tels que l'azithromycine, doivent être envisagés pour le traitement des MAC.
<b>Antipaludéens :</b> artéméther/luméfantrine	↔ étravirine ↓ artéméther ↓ dihydroartémisinine ↓ luméfantrine	L'administration d'INTELENCE® ne nécessite pas d'ajustement posologique. La prudence est de mise lors de la coadministration d'INTELENCE® avec l'association artéméther/luméfantrine, car on ne sait pas si la diminution de l'exposition à l'artéméther ou à son métabolite actif, la dihydroartémisinine, pourrait réduire l'efficacité des antipaludéens.
<b>Antifongiques :</b> fluconazole	↔ fluconazole ↑ étravirine ↑ voriconazole	Les concentrations plasmatiques d'INTELENCE® augmentent lorsque celui-ci est administré en concomitance avec le fluconazole (inhibiteur puissant du CYP2C9) ou le voriconazole (substrat et inhibiteur du CYP3A, du CYP2C9 et du CYP2C19). On prévoit que l'exposition systémique moyenne (ASC) à l'étravirine après la coadministration d'INTELENCE® avec le fluconazole ou le voriconazole en l'absence d'inhibiteur de la protéase du VIH potentialisé serait respectivement de 194 % et de 114 % plus élevée environ par rapport à l'ASC moyenne de l'étravirine observée dans les essais de phase III‡‡. On ne dispose que de données limitées sur l'innocuité lors de ces expositions accrues à l'étravirine. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre INTELENCE® en concomitance avec le fluconazole

**Tableau 5 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes :  
Des modifications de la dose ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées sur la base  
d'études sur les interactions médicamenteuses ou d'une interaction prévisible**

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de l'étravirine ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		ou le voriconazole. Des ajustements posologiques pourraient être nécessaires pour le voriconazole en fonction des autres médicaments administrés en concomitance.
itraconazole posaconazole kétoconazole	↑ étravirine ↓ itraconazole ↔ posaconazole ↓ kétoconazole	Le posaconazole est un puissant inhibiteur du CYP3A et peut accroître les concentrations plasmatiques d'étravirine. L'itraconazole et le kétoconazole sont de puissants inhibiteurs ainsi que des substrats du CYP3A. L'utilisation systémique concomitante d'itraconazole ou de kétoconazole avec INTELENCE® pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de l'étravirine. En même temps, les concentrations plasmatiques d'itraconazole ou de kétoconazole pourraient être réduites par INTELENCE®. Des ajustements posologiques pourraient être nécessaires pour l'itraconazole ou le kétoconazole en fonction des autres médicaments administrés en concomitance.
<b>Antimycobactériens :</b> rifabutine <sup>‡</sup>	↓ étravirine ↓ rifabutine ↓ 25-O-désacétylrifabutine	En raison du risque de diminution de l'exposition à l'étravirine et à la rifabutine, on doit faire preuve de prudence lors de l'administration d'INTELENCE® en association avec la rifabutine.  Si INTELENCE® est coadministré avec le darunavir/ritonavir, le saquinavir/ritonavir ou la préparation lopinavir/ritonavir en comprimé, on ne devrait pas administrer la rifabutine en concomitance à cause de la possibilité de réduction importante de l'exposition à l'étravirine.
<b>Benzodiazépines :</b> diazépam	↑ diazépam	L'utilisation concomitante d'INTELENCE® et de diazépam peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du diazépam. Une diminution de la dose de diazépam pourrait être nécessaire.
<b>Corticostéroïdes :</b> dexaméthasone (systémique)	↓ étravirine	La dexaméthasone systémique est un inducteur du CYP3A et peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'étravirine pouvant conduire à une perte d'effet thérapeutique d'INTELENCE®. La dexaméthasone systémique doit être utilisée avec prudence ou des agents de remplacement doivent être envisagés, particulièrement pour une utilisation à long terme.

<b>Tableau 5 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : Des modifications de la dose ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées sur la base d'études sur les interactions médicamenteuses ou d'une interaction prévisible</b>		
<b>Classe du médicament concomitant : nom du médicament</b>	<b>Effet sur la concentration de l'étravirine ou du médicament concomitant</b>	<b>Commentaire clinique</b>
<b>Contraceptifs à base d'œstrogène :</b> éthinyloestradiol <sup>‡</sup> noréthindrone <sup>‡</sup>	↔ étravirine ↑ éthinyloestradiol ↔ noréthindrone	La coadministration d'INTELENCE <sup>®</sup> et de contraceptifs à base d'œstrogène et/ou de progestérone ne nécessite pas d'ajustement posologique.
<b>Antiviraux à action directe sur le virus de l'hépatite C (VHC) :</b> daclatasvir  ribavirine	↓ daclatasvir	L'administration concomitante d'INTELENCE <sup>®</sup> et de daclatasvir peut entraîner une diminution des concentrations de daclatasvir. Augmenter la dose de daclatasvir à 90 mg, une fois par jour.  La ribavirine étant éliminée par voie rénale, aucune interaction n'est à prévoir entre la ribavirine et INTELENCE <sup>®</sup> .
<b>Inhibiteurs de l'HMG- CoA réductase :</b> atorvastatine <sup>‡</sup>  fluvastatine lovastatine pravastatine rosuvastatine simvastatine	↔ étravirine ↓ atorvastatine ↑ 2-OH-atorvastatine  ↔ étravirine ↑ fluvastatine ↓ lovastatine ↔ pravastatine ↔ rosuvastatine ↓ simvastatine	Les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine diminuent de 37 % et celles de son métabolite actif, la 2-hydroxy-atorvastatine, augmentent de 27 % lorsque l'atorvastatine est administrée en association avec INTELENCE <sup>®</sup> . Des ajustements posologiques de l'atorvastatine peuvent s'avérer nécessaires lorsqu'elle est associée à INTELENCE <sup>®</sup> , afin d'adapter la réponse clinique.  Aucune interaction n'est attendue entre la pravastatine et INTELENCE <sup>®</sup> .  La lovastatine, la rosuvastatine et la simvastatine sont des substrats du CYP3A et leur coadministration avec INTELENCE <sup>®</sup> peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase.  La fluvastatine et la rosuvastatine sont métabolisées par le CYP2C9. Une coadministration de fluvastatine et d'INTELENCE <sup>®</sup> peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. Des ajustements posologiques de la fluvastatine peuvent s'avérer nécessaires. Aucune interaction n'est attendue entre la rosuvastatine et INTELENCE <sup>®</sup> .
<b>Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> :</b> ranitidine <sup>‡</sup>	↓ étravirine	La coadministration d'INTELENCE <sup>®</sup> et des antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> ne nécessite pas d'ajustement posologique.

<b>Tableau 5 : Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement importantes : Des modifications de la dose ou du schéma thérapeutique peuvent être recommandées sur la base d'études sur les interactions médicamenteuses ou d'une interaction prévisible</b>		
<b>Classe du médicament concomitant : nom du médicament</b>	<b>Effet sur la concentration de l'étravirine ou du médicament concomitant</b>	<b>Commentaire clinique</b>
<b>Immunodépresseurs :</b> cyclosporine sirolimus tacrolimus	↓ cyclosporine ↓ sirolimus ↓ tacrolimus	La coadministration avec des immunodépresseurs systémiques doit se faire avec précaution, car les concentrations plasmatiques de la cyclosporine, du sirolimus ou du tacrolimus peuvent être modifiées lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec INTELENCE®.
<b>Analgésiques narcotiques :</b> méthadone‡	↔ étravirine ↔ méthadone R(-) ↔ méthadone S(+)	L'association d'INTELENCE® et de méthadone ne nécessite pas d'ajustement posologique. Toutefois, une surveillance clinique des symptômes de sevrage est recommandée puisque des ajustements du traitement d'entretien par la méthadone peuvent s'avérer nécessaires chez certains patients.
<b>Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) :</b> sildénafil‡ vardénafil tadalafil	↓ sildénafil ↓ N-desméthyl-sildénafil	Les concentrations plasmatiques du sildénafil diminuent de 57 % et celles du métabolite actif, le N-desméthyl-sildénafil, diminuent de 41 % en association avec INTELENCE®. L'utilisation concomitante des inhibiteurs de la PDE5 et d'INTELENCE® peut nécessiter un ajustement posologique de l'inhibiteur de la PDE5 pour obtenir l'effet clinique souhaité.
<b>Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire :</b> clopidogrel		L'activation du clopidogrel en son métabolite actif pourrait être réduite lorsque le clopidogrel est coadministré avec INTELENCE®. Des agents de remplacement du clopidogrel doivent être envisagés.
<b>Inhibiteurs de la pompe à protons :</b> oméprazole‡	↑ étravirine	La coadministration d'INTELENCE® et des inhibiteurs de la pompe à protons ne nécessite pas d'ajustement posologique.
<b>Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) :</b> paroxétine‡	↔ étravirine ↔ paroxétine	La coadministration d'INTELENCE® et de la paroxétine ne nécessite pas d'ajustement posologique.
<p>↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = pas de changement  ‡ L'interaction entre INTELENCE® et le médicament a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique. Toutes les autres interactions médicamenteuses évoquées ici sont des prédictions.  ‡‡ L'augmentation prévue de l'exposition systémique à l'étravirine lorsque celle-ci est coadministrée avec soit l'association lopinavir/ritonavir en comprimé (~ 85 %), soit le fluconazole (~ 194 %) ou le voriconazole (~ 114 %), est théorique et basée sur des comparaisons entre les expositions à l'étravirine provenant des études cliniques sur les interactions médicament-médicament et des études pivots de phase III (dans lesquelles le darunavir/ritonavir a été coadministré comme traitement de base).</p>		

Des études ont été menées sur les interactions médicamenteuses avec l'étravirine et d'autres médicaments susceptibles d'être coadministrés, ainsi qu'avec certains médicaments communément utilisés pour sonder des interactions pharmacocinétiques. Les effets de la coadministration de l'étravirine sur les valeurs de  $C_{max}$  et  $C_{min}$  et de l'ASC sont résumés dans le Tableau 6 et le Tableau 7. Les différentes préparations et/ou doses utilisées ont donné des expositions similaires, et par conséquent, les données d'interaction applicables à une préparation le sont également aux autres.

**Tableau 6 : Interactions médicamenteuses : paramètres pharmacocinétiques de l'étravirine en présence de médicaments coadministrés<sup>a</sup>**

Médicament coadministré	Dose/schéma du médicament coadministré	n	Pharmacocinétique	Ratio moyen des paramètres pharmacocinétiques de l' <u>étravirine</u> IC à 90 %; aucun effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
<b>Coadministration avec des inhibiteurs de la protéase (IP)</b>						
atazanavir	400 mg die	14	↑	1,47 (1,36-1,59)	1,50 (1,41-1,59)	1,58 (1,46-1,70)
atazanavir/ ritonavir <sup>c</sup>	300/100 mg die	14	↑	1,30 (1,17-1,44)	1,30 (1,18-1,44)	1,26 (1,12-1,42)
darunavir/ ritonavir	600/100 mg b.i.d.	14	↓	0,68 (0,57-0,82)	0,63 (0,54-0,73)	0,51 (0,44-0,61)
fosamprenavir/ ritonavir	700/100 mg b.i.d.	8	↔	ND	ND	ND
lopinavir/ ritonavir (capsule molle)	400/100 mg b.i.d.	13	↑	1,15 (0,94-1,41)	1,17 (0,96-1,43)	1,23 (0,98-1,53)
lopinavir/ ritonavir (comprimé)	400/100 mg b.i.d.	16	↓	0,70 (0,64-0,78)	0,65 (0,59-0,71)	0,55 (0,49-0,62)
ritonavir	100 mg en dose unique	18	↔	1,00 (0,89-1,12)	1,03 (0,91-1,17)	ND
ritonavir	600 mg b.i.d.	11	↓	0,68 (0,55-0,85)	0,54 (0,41-0,73)	ND
saquinavir/ ritonavir	1 000/100 mg b.i.d.	14	↓	0,63 (0,53-0,75)	0,67 (0,56-0,80)	0,71 (0,58-0,87)
tipranavir/ ritonavir	500/200 mg b.i.d.	19	↓	0,29 (0,22-0,40)	0,24 (0,18-0,33)	0,18 (0,13-0,25)
<b>Coadministration avec des inhibiteurs de la protéase (IP) en bithérapie potentialisée</b>						
lopinavir/ saquinavir/ ritonavir	400 mg/800- 1 000 mg/100 mg b.i.d.	11	↔	ND	ND	ND
<b>Coadministration avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)</b>						
didanosine	400 mg die	15	↔	1,16 (1,02-1,32)	1,11 (0,99-1,25)	1,05 (0,93-1,18)
fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg die	23	↓	0,81 (0,75-0,88)	0,81 (0,75-0,88)	0,82 (0,73-0,91)
<b>Coadministration avec des antagonistes du CCR5</b>						
maraviroc	300 mg b.i.d.	14	↔	1,05 (0,97-1,17)	1,06 (0,99-1,14)	1,08 (0,98-1,19)
<b>Coadministration avec des inhibiteurs de fusion</b>						
enfuvirtide	90 mg b.i.d.	261	↔ <sup>b</sup>	ND	ND	ND
<b>Coadministration avec des inhibiteurs de transfert de brins de l'intégrase</b>						
raltégravir	400 mg b.i.d.	19	↔	1,04 (0,97-1,12)	1,10 (1,03-1,16)	1,17 (1,10-1,26)
<b>Coadministration avec d'autres médicaments</b>						
atorvastatine	40 mg die	16	↔	0,97 (0,93-1,02)	1,02 (0,97-1,07)	1,10 (1,02-1,19)
bocéprévir	800 mg t.i.d.	20	↓	0,76 (0,68-0,85)	0,77 (0,66-0,91)	0,71 (0,54-0,95)



**Tableau 6 : Interactions médicamenteuses : paramètres pharmacocinétiques de l'étravirine en présence de médicaments coadministrés<sup>a</sup>**

Médicament coadministré	Dose/schéma du médicament coadministré	n	Pharmacocinétique	Ratio moyen des paramètres pharmacocinétiques de l'étravirine IC à 90 %; aucun effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
clarithromycine	500 mg b.i.d.	15	↑	1,46 (1,38-1,56)	1,42 (1,34-1,50)	1,46 (1,36-1,58)
éthinyloestradiol/ noréthindrone	0,035 mg die/ 1 mg die	16	↔	ND	ND	ND
fluconazole	200 mg qm	16	↑	1,75 (1,60-1,91)	1,86 (1,73-2,00)	2,09 (1,90-2,31)
méthadone	Schéma posologique individuel de 60 à 130 mg/jour	16	↔	ND	ND	ND
oméprazole	40 mg die	18	↑	1,17 (0,96-1,43)	1,41 (1,22-1,62)	ND
paroxétine	20 mg die	16	↔	1,05 (0,96-1,15)	1,01 (0,93-1,10)	1,07 (0,98-1,17)
ranitidine	150 mg b.i.d.	18	↓	0,94 (0,75-1,17)	0,86 (0,76-0,97)	ND
rifabutine	300 mg die	12	↓	0,63 (0,53-0,74)	0,63 (0,54-0,74)	0,65 (0,56-0,74)
voriconazole	200 mg b.i.d.	16	↑	1,26 (1,16-1,38)	1,36 (1,25-1,47)	1,52 (1,41-1,64)

IC = intervalle de confiance; n = nombre maximum de sujets présentant des données; ND = non disponible;

↑ = augmentation; ↓ = diminution; ↔ = pas de changement; die = une fois par jour; b.i.d. = deux fois par jour; t.i.d. = trois fois par jour; qm = une fois par jour le matin

<sup>a</sup> Dans les études portant sur les interactions médicament-médicament, les différentes préparations et/ou doses d'INTELENCE® ont donné des expositions similaires, et par conséquent les données d'interaction applicables à une préparation le sont également aux autres.

<sup>b</sup> Basé sur l'analyse pharmacocinétique réalisée sur la population

<sup>c</sup> L'exposition systémique à l'étravirine lorsqu'elle est coadministrée avec l'association atazanavir/ritonavir chez des patients infectés par le VIH est semblable aux expositions à l'étravirine observées dans les essais cliniques de Phase III à la suite de la coadministration d'INTELENCE® et du darunavir/ritonavir (dans lesquels l'association darunavir/ritonavir faisait partie du traitement de base).

**Tableau 7 : Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques des médicaments coadministrés en présence d'étravirine<sup>a</sup>**

Médicament coadministré	Dose/schéma du médicament coadministré	n	Pharmacocinétique	Ratio moyen des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré IC à 90 %; aucun effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
<b>Coadministration avec des inhibiteurs de la protéase (IP)</b>						
atazanavir	400 mg die	14	↓	0,97 (0,73-1,29)	0,83 (0,63-1,09)	0,53 (0,38-0,73)
atazanavir/ ritonavir	300/100 mg die	13	↓	0,97 (0,89-1,05)	0,86 (0,79-0,93)	0,62 (0,55-0,71)
darunavir/ ritonavir	600/100 mg b.i.d.	15	↔	1,11 (1,01-1,22)	1,15 (1,05-1,26)	1,02 (0,90-1,17)
fosamprenavir/ ritonavir	700/100 mg b.i.d.	8	↑	1,62 (1,47-1,79)	1,69 (1,53-1,86)	1,77 (1,39-2,25)
lopinavir/ ritonavir (capsule molle)	400/100 mg b.i.d.	14	↓	0,85 (0,62-1,05)	0,80 (0,49-1,07)	0,92 (0,15-1,68)
lopinavir/ ritonavir (comprimé)	400/100 mg b.i.d.	16	↔	0,89 (0,82-0,96)	0,87 (0,83-0,92)	0,80 (0,73-0,88)
lopinavir/ saquinavir/ ritonavir	400 mg b.i.d. 800-1 000 mg b.i.d./100 mg b.i.d.	11	↓ LPV	0,84 (0,74-0,95)	0,82 (0,70-0,96)	0,76 (0,54-1,08)
		11	↓ SQV	0,85 (0,61-1,19)	0,87 (0,62-1,21)	0,87 (0,60-1,28)
saquinavir/ ritonavir	1 000/100 mg b.i.d.	15	↔	1,00 (0,70-1,42)	0,95 (0,64-1,42)	0,80 (0,46-1,38)
tipranavir/ ritonavir	500/200 mg b.i.d.	19	↑	1,14 (1,02-1,27)	1,18 (1,03-1,36)	1,24 (0,96-1,59)
<b>Coadministration avec des antagonistes du CCR5</b>						
maraviroc	300 mg b.i.d.	10	↓	0,40 (0,28-0,57)	0,47 (0,38-0,58)	0,61 (0,53-0,71)
maraviroc/ darunavir/ritonavir	150 mg/600 mg/ 100 mg b.i.d.	10	↑	1,77* (1,20-2,60)	3,10* (2,57-3,74)	5,27* (4,51-6,15)
* comparé avec 150 mg de maraviroc b.i.d.						
<b>Coadministration avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)</b>						
didanosine	400 mg die	14	↔	0,91 (0,58-1,42)	0,99 (0,79-1,25)	ND
fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg die	19	↔	1,15 (1,04-1,27)	1,15 (1,09-1,21)	1,19 (1,13-1,26)
<b>Coadministration avec des inhibiteurs du transfert de brins de l'intégrase</b>						
dolutégravir	50 mg die	16	↓	0,48 (0,43-0,54)	0,29 (0,26-0,34)	0,12 (0,09-0,16)
dolutégravir (lorsque coadministré avec du darunavir/ritonavir)	50 mg die/ 600/100 mg b.i.d	9	↓	0,88 (0,78-1,00)	0,75 (0,69-0,81)	0,63 (0,52-0,76)
dolutégravir (lorsque coadministré avec du	50 mg die/ 400/100 mg b.i.d	8	↔	1,07 (1,02-1,13)	1,11 (1,02-1,20)	1,28 (1,13-1,45)

**Tableau 7 : Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques des médicaments coadministrés en présence d'étravirine<sup>a</sup>**

Médicament coadministré	Dose/schéma du médicament coadministré	n	Pharmacocinétique	Ratio moyen des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré IC à 90 %; aucun effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
lopinavir/ritonavir)						
raltégravir	400 mg b.i.d.	19	↓	0,89 (0,68-1,15)	0,90 (0,68-1,18)	0,66 (0,34-1,26)
<b>Coadministration avec d'autres médicaments</b>						
atorvastatine	40 mg die	16	↓	1,04 (0,84-1,30)	0,63 (0,58-0,68)	ND
2-hydroxy-atorvastatine		16	↑	1,76 (1,60-1,94)	1,27 (1,19-1,36)	ND
bocéprévir	800 mg t.i.d.	20	↑	1,10 (0,94-1,29)	1,10 (0,94-1,28)	0,88 (0,66-1,17)
clarithromycine	500 mg b.i.d.	15	↓	0,66 (0,57-0,77)	0,61 (0,53-0,69)	0,47 (0,38-0,57)
14-hydroxy-clarithromycine		15	↑	1,33 (1,13-1,56)	1,21 (1,05-1,39)	1,05 (0,90-1,22)
digoxine	0,5 mg en dose unique	16	↑	1,19 (0,96-1,49)	1,18 (0,90-1,56)	ND
éthinylestrodiol	0,035 mg die	16	↑	1,33 (1,21-1,46)	1,22 (1,13-1,31)	1,09 (1,01-1,18)
noréthindrone	1 mg die	16	↔	1,05 (0,98-1,12)	0,95 (0,90-0,99)	0,78 (0,68-0,90)
fluconazole	200 mg qm	15	↔	0,92 (0,85-1,00)	0,94 (0,88-1,01)	0,91 (0,84-0,98)
méthadone R(-)	Schéma posologique individuel de 60 à 130 mg/jour	16	↔	1,02 (0,96-1,09)	1,06 (0,99-1,13)	1,10 (1,02-1,19)
méthadone S(+)		16	↔	0,89 (0,83-0,97)	0,89 (0,82-0,96)	0,89 (0,81-0,98)
paroxétine	20 mg die	16	↔	1,06 (0,95-1,20)	1,03 (0,90-1,18)	0,87 (0,75-1,02)
rifabutine	300 mg die	12	↓	0,90 (0,78-1,03)	0,83 (0,75-0,94)	0,76 (0,66-0,87)
25-O-désacétylrifabutine	300 mg die	12	↓	0,85 (0,72-1,00)	0,83 (0,74-0,92)	0,78 (0,70-0,87)
sildénafil	50 mg en dose unique	15	↓	0,55 (0,40-0,75)	0,43 (0,36-0,51)	ND
N-desméthyl-sildénafil		15	↓	0,75 (0,59-0,96)	0,59 (0,52-0,68)	ND
voriconazole	200 mg b.i.d.	14	↑	0,95 (0,75-1,21)	1,14 (0,88-1,47)	1,23 (0,87-1,75)

**Tableau 7 : Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques des médicaments coadministrés en présence d'étravirine<sup>a</sup>**

Médicament coadministré	Dose/schéma du médicament coadministré	n	Pharmacocinétique	Ratio moyen des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré IC à 90 %; aucun effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
IC = intervalle de confiance; n = nombre de sujets avec données; ND = non disponible; ↑ = augmentation; ↓ = diminution; ↔ = pas de changement; die = une fois par jour; b.i.d. = deux fois par jour; t.i.d. = trois fois par jour; qm = une fois par jour le matin <sup>a</sup> Dans les études portant sur les interactions médicament-médicament, les différentes préparations et/ou doses d'INTELENCE <sup>®</sup> ont donné des expositions similaires, et par conséquent les données d'interaction applicables à une préparation le sont également aux autres.						

### **Interactions médicament-aliment**

L'exposition systémique (ASC) à l'étravirine était réduite d'environ 50 % lorsqu'INTELENCE<sup>®</sup> était administré à jeun, comparativement à son administration après un repas. Par conséquent, INTELENCE<sup>®</sup> doit toujours être pris à la fin d'un repas. La teneur en matières grasses et en calories d'un repas n'a aucune importance.

Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse peuvent inhiber l'activité enzymatique du CYP3A et sont à éviter pendant le traitement par INTELENCE<sup>®</sup>.

### **Interactions médicament-plante médicinale**

L'utilisation concomitante d'INTELENCE<sup>®</sup> et du millepertuis commun (*Hypericum perforatum*), ou de produits contenant du millepertuis, n'est pas recommandée. L'utilisation concomitante d'étravirine et de millepertuis peut entraîner des diminutions importantes des concentrations plasmatiques de l'étravirine, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique d'INTELENCE<sup>®</sup> (voir **Interactions médicament-médicament**, Tableau 4).

On n'a pas établi l'existence d'interactions avec d'autres produits à base de plantes.

### **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Il est important de prendre en considération les points suivants avant d'instaurer un traitement par INTELENCE<sup>®</sup> (étravirine) :

- D'après l'analyse d'un essai clinique exploratoire de phase II, mené chez des patients ayant subi un échec virologique avec un traitement comprenant un INNTI et un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INtTI), il ne faut pas utiliser INTELENCE<sup>®</sup> uniquement avec des INtTI dans les cas d'échec antérieur avec un INNTI (voir la description des études à la section **ESSAIS CLINIQUES**).

- L'utilisation d'autres agents antirétroviraux actifs avec INTELENCE® est associée à une probabilité accrue de réponse au traitement.
- Les antécédents thérapeutiques et, s'ils sont disponibles, les tests de résistance doivent guider l'utilisation d'INTELENCE®.
- *L'innocuité et l'efficacité d'INTELENCE® n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques et adultes n'ayant jamais reçu de traitement.*

### **Considérations posologiques**

- On doit toujours administrer INTELENCE® en association avec d'autres produits antirétroviraux.
- Il est recommandé de prendre INTELENCE® après un repas. Le type de nourriture consommée n'a aucun effet sur l'exposition à l'étravirine.
- On doit indiquer au patient d'avaler les comprimés entiers avec un liquide tel que l'eau (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Mode d'administration**).

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### **Adultes**

La dose orale recommandée des comprimés INTELENCE® est de 200 mg (un comprimé de 200 mg ou deux comprimés de 100 mg) pris deux fois par jour (b.i.d.) après un repas (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

#### **Patients gériatriques**

En général, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'INTELENCE® aux patients âgés, pour tenir compte de la fréquence accrue de détérioration de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou de la prise d'autres traitements médicamenteux chez ces patients (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

#### **Patients pédiatriques**

Patients pédiatriques ayant déjà reçu un traitement (âgés de six à 18 ans)

La dose recommandée des comprimés INTELENCE® pour les patients pédiatriques (âgés de six ans à moins de 18 ans et pesant au moins 16 kg [35,2 lb]) est établie en fonction du poids corporel (voir le tableau ci-dessous). Les comprimés INTELENCE® doivent être pris par voie orale après un repas.

<b>Tableau 8 : Posologie recommandée d'INTELENCE® pour les patients pédiatriques âgés de six ans à moins de 18 ans</b>	
<b><u>Poids (kg)</u></b>	<b><u>Posologie</u></b>
≥ 16 à < 20 kg	100 mg b.i.d.
≥ 20 à < 25 kg	125 mg b.i.d.
≥ 25 à < 30 kg	150 mg b.i.d.
≥ 30 kg	200 mg b.i.d.

### Enfants (< 6 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'INTELENCE® n'ont pas encore été établies chez les patients pédiatriques de moins de six ans. Le traitement par INTELENCE® n'est pas recommandé chez les enfants de moins de six ans (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### **Grossesse**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire durant la grossesse et le postpartum. En raison de l'augmentation de l'exposition à l'étravirine durant la grossesse, la prudence s'impose chez les patientes enceintes ayant besoin de médicaments concomitants ou ayant des comorbidités qui pourraient amplifier l'exposition à l'étravirine.

### **Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les paramètres pharmacocinétiques d'INTELENCE® n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Atteinte hépatique**).

### **Insuffisance rénale**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale**).

### **Dose oubliée**

Si le patient se rappelle avoir oublié de prendre une dose d'INTELENCE® dans les six heures qui suivent l'heure d'administration habituelle, il faut indiquer au patient de prendre INTELENCE® à la fin d'un repas le plus vite possible, puis de prendre la dose suivante d'INTELENCE® à l'heure habituelle.

Si le patient se rappelle avoir oublié de prendre une dose d'INTELENCE® plus de six heures après l'heure habituelle, il faut indiquer au patient de ne pas prendre la dose oubliée et de reprendre simplement le schéma posologique habituel.

### **Mode d'administration**

On doit indiquer aux patients d'avaler les comprimés INTELENCE® entiers avec un liquide tel que l'eau. Les patients ayant de la difficulté à avaler les comprimés INTELENCE® entiers peuvent les disperser dans un verre d'eau. Il faut conseiller aux patients de faire comme suit :

- Mettre le comprimé dans 5 ml (1 cuiller à thé) d'eau, ou au moins dans une quantité suffisante d'eau pour couvrir le médicament;
- Remuer bien jusqu'à ce que l'eau ait une apparence laiteuse;
- Ajouter de l'eau ou bien du jus d'orange ou du lait, au besoin (les patients ne doivent pas mettre les comprimés directement dans un verre de jus d'orange ou de lait, ils doivent d'abord verser un peu d'eau);

- Boire immédiatement;
- Rincer le verre plusieurs fois à l'eau, au jus d'orange ou au lait et boire tout le liquide de chaque rinçage afin de s'assurer que la totalité de la dose a été prise.

L'utilisation du jus de pamplemousse, de liquides chauds (> 40°C) ou de boissons gazeuses est à proscrire.

## **SURDOSAGE**

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'INTELENCE® (étravirine). L'expérience du surdosage d'INTELENCE® chez l'être humain est limitée. Le traitement du surdosage d'INTELENCE® consiste à prendre des mesures générales de soutien, parmi lesquelles la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Étant donné que l'étravirine a une forte affinité pour les protéines, il est peu probable que la dialyse puisse éliminer de manière significative la substance active.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

L'étravirine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du 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. L'étravirine peut se fixer selon au moins deux modes conformationnellement distincts. Pour un mode de fixation donné, la flexibilité torsionnelle de l'étravirine donne accès à de nombreuses variantes conformationnelles, tandis que sa structure compacte permet un repositionnement et une réorientation (translation et rotation) importants dans la poche du site. L'étravirine n'inhibe pas les ADN polymérases humaines  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ .

Des diminutions de la charge virale plasmatique ont été généralement observées dès 1 à 2 jours après l'instauration du traitement par INTELENCE® (étravirine) dans les essais sur la monothérapie.

### **Résistance**

L'apparition d'une résistance à l'étravirine *in vitro* nécessitait généralement de multiples mutations associées à des résistances aux INNTI. Les mutations le plus souvent observées étaient les suivantes : L100I, E138K, E138G, V179I, Y181C et M230I.

Dans le cadre des essais de phase III, DUET-1 et DUET-2, les mutations développées le plus souvent chez les sujets en échec virologique au traitement contenant INTELENCE® étaient V179F, V179I et Y181C, leur émergence se produisant généralement dans un contexte d'autres mutations associées à la résistance aux INNTI (voir **MICROBIOLOGIE, Résistance chez les sujets déjà traités**).

## **Résistance croisée**

Une résistance croisée limitée entre l'étravirine et l'éfavirenz a été observée *in vitro* pour 3 des 65 souches mutantes de VIH-1 dirigées contre le site contenant une mutation associée à une résistance aux INNTI. La résistance croisée à la délavirdine, à l'éfavirenz et/ou à la névirapine est prévisible après un échec virologique avec un schéma à base d'étravirine pour les isolats d'échec virologique. Par conséquent, le traitement des patients par la délavirdine, l'éfavirenz ou la névirapine à la suite d'un échec virologique avec un schéma à base d'étravirine n'est pas recommandé (voir **MICROBIOLOGIE**, **Résistance croisée *in vitro***).

## **Pharmacocinétique**

Les propriétés pharmacocinétiques de l'étravirine ont été évaluées chez des sujets sains adultes et chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et déjà traités. L'exposition à l'étravirine était légèrement plus faible chez les patients infectés par le VIH-1 que chez les sujets sains.

<b>Tableau 9 : Estimations de la pharmacocinétique de population de l'étravirine à 200 mg b.i.d. chez les sujets adultes infectés par le VIH-1<sup>‡</sup> (données intégrées des essais de phase III DUET après 48 semaines)</b>	
<b>Paramètre</b>	<b>Étravirine 200 mg b.i.d. n = 575</b>
ASC <sub>12h</sub> (ng•h/ml)	
Moyenne géométrique ± écart-type	4 552 ± 4 710
Médiane (fourchette)	4 380 (458 – 59 084)
C <sub>0h</sub> (ng/ml)	
Moyenne géométrique ± écart-type	297 ± 391
Médiane (fourchette)	298 (2 – 4 852)

<sup>‡</sup> Les valeurs pharmacocinétiques sont environ 30 % plus élevées chez les volontaires sains.  
Tous les sujets infectés par le VIH inscrits aux essais cliniques de phase III ont reçu un traitement de base par le darunavir/ritonavir à raison de 600/100 mg b.i.d. Par conséquent, les estimations des paramètres pharmacocinétiques du Tableau 8 tiennent compte des réductions dans les paramètres pharmacocinétiques de l'étravirine attribuables à l'administration concomitante d'INTELENCE® et de darunavir/ritonavir.

Lorsqu'INTELENCE® était administré pendant huit jours à des volontaires sains, l'augmentation de l'exposition à l'étravirine était généralement proportionnelle à la dose avec des doses quotidiennes totales allant de 200 à 400 mg, et l'exposition totale à l'étravirine était semblable, que la dose quotidienne totale ait été administrée une ou deux fois par jour.

## **Absorption**

Une préparation intraveineuse de l'étravirine n'étant pas disponible, la biodisponibilité absolue d'INTELENCE® est inconnue. Après administration orale avec de la nourriture, la concentration plasmatique maximale de l'étravirine est généralement obtenue en quatre heures.

Chez les sujets sains, l'absorption d'étravirine n'est pas affectée par la coadministration de ranitidine ou d'oméprazole par voie orale, médicaments connus pour augmenter le pH gastrique.

## **Effet de la nourriture sur l'absorption :**

L'exposition à l'étravirine est similaire après un repas normal à teneur calorique standard (561 kcal) ou après un repas riche en matières grasses et en calories (1 160 kcal). Comparées à l'administration de l'étravirine à la fin d'un repas normal à teneur calorique standard, les expositions étaient moindres lors d'une administration avant un repas normal à teneur calorique standard (17 %), après la consommation d'un croissant (20 %) ou à jeun (51 %). Par conséquent, pour obtenir une



exposition optimale, INTELENCE® doit être pris à la fin d'un repas.

### **Distribution**

L'étravirine est liée à près de 99,9 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine (99,6 %) et à l' $\alpha_1$ -acide glycoprotéine (94,48 % - 97,66 %) *in vitro*.

Chez le rat, les concentrations les plus élevées d'étravirine et de ses métabolites radiomarqués ont été mesurées dans le tractus gastro-intestinal, le foie et les glandes surrénales, tandis que les concentrations les plus basses ont été relevées dans le sang, le plasma, le cerveau, les poumons et les os. Il n'y avait aucun signe de rétention ni d'accumulation exagérée. La radioactivité avait disparu chez le rat dans les 96 heures suivant l'administration orale d'étravirine.

Chez la rate gestante, il y avait une distribution de l'étravirine et de ses métabolites radiomarqués dans le placenta, le vagin, l'utérus, les glandes mammaires et le fœtus. Les taux de radioactivité totale dans le placenta et le fœtus étaient environ le double des taux observés dans le sang maternel.

### **Métabolisme**

Des expériences *in vitro* réalisées sur des microsomes hépatiques humains indiquent que l'étravirine subit principalement une métabolisation oxydative par les enzymes CYP3A, CYP2C9 et CYP2C19. Les principaux métabolites, formés par méthyl-hydroxylation de la fraction diméthylbenzotrile, étaient au moins 90 % moins actifs que l'étravirine contre le VIH de type sauvage dans les cultures cellulaires.

L'étravirine n'est pas un substrat pour la glycoprotéine P dans les études *in vitro*. L'étravirine est un inhibiteur de la glycoprotéine P *in vitro* avec une concentration inhibitrice à 50 % (CI<sub>50</sub>) de 10 500 ng/ml pour la sonde paclitaxel. Cette valeur est environ 20 fois plus élevée que la concentration plasmatique maximale moyenne observée chez les patients infectés par le VIH-1 et est peu susceptible d'avoir un impact pertinent sur le plan clinique. L'ampleur du métabolisme de premier passage de l'étravirine n'a pas été évaluée en raison de l'absence de préparation intraveineuse adéquate. L'étravirine n'a pas de métabolite pharmacologiquement actif en présence de souches de VIH résistantes aux INNTI. Aucun changement dépendant de la dose n'a été observé dans le métabolisme de l'étravirine avec une gamme posologique quotidienne de 200 à 400 mg.

### **Excrétion**

Après l'administration d'une dose d'étravirine radiomarquée au carbone 14 à des sujets humains, on a retrouvé 93,7 % et 1,2 % de la dose dans les selles et dans l'urine, respectivement. L'excrétion d'étravirine inchangée dans les selles représentait 81,2 à 86,4 % de la dose administrée. Aucune trace d'étravirine inchangée n'a été décelée dans l'urine. La demi-vie d'élimination terminale de l'étravirine était d'environ 30 à 40 heures.

### **Effets sur l'électrocardiogramme**

Lors d'une étude croisée, randomisée, à double insu, contrôlée par médicament actif et par placebo, 41 volontaires sains de sexe féminin et masculin ont reçu INTELENCE® à 200 mg b.i.d., INTELENCE® à 400 mg die, un placebo et la moxifloxacine à 400 mg. Après huit jours d'administration, l'étravirine n'avait pas prolongé l'intervalle QT. Les augmentations maximales moyennes ajustées en fonction du placebo de l'intervalle QTcF par rapport au début de l'étude après l'administration de doses d'étravirine de 200 mg b.i.d. et de 400 mg die étaient de 0,1 msec et de -

0,2 msec, respectivement, et de 10,1 msec pour la moxifloxacin à 400 mg die. Aucun sujet des différents groupes n'a présenté d'augmentation de l'intervalle QTcF  $\geq$  60 msec. Aucun sujet n'a présenté d'intervalle dépassant le seuil potentiellement pertinent sur le plan clinique de 500 msec.

## **Populations et états pathologiques particuliers**

### **Pédiatrie**

Les propriétés pharmacocinétiques de l'étravirine chez 101 patients pédiatriques âgés de six ans à moins de 18 ans et pesant au moins 16 kg (35,2 lb), infectés par le VIH-1 et ayant déjà reçu un traitement, ont révélé que l'administration de doses proportionnelles au poids a entraîné une exposition à l'étravirine comparable à celle observée chez les adultes recevant INTELENCE® à 200 mg deux fois par jour (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**) lorsque la dose administrée correspondait à 5,2 mg/kg deux fois par jour. Les estimations pharmacocinétiques de population d'ASC<sub>12h</sub> et de C<sub>0h</sub> d'étravirine sont résumées dans le tableau ci-dessous.

<b>Tableau 10 : Estimations pharmacocinétiques de population pour l'étravirine (toutes doses confondues) chez les patients pédiatriques âgés de six ans à moins de 18 ans infectés par le VIH-1 et ayant déjà reçu des traitements (étude PIANO – analyses aux semaines 24 et 48)</b>		
Paramètre	Résultat à la semaine 24 n = 101	Résultat à la semaine 48 n = 101
<b>ASC<sub>12h</sub> (ng•h/ml)</b>		
Moyenne géométrique $\pm$ écart-type	3 742 $\pm$ 4 314	3 729 $\pm$ 4 305
Médiane (fourchette)	4 499 (62 à 28 865)	4 560 (62 à 28 865)
<b>C<sub>0h</sub> (ng•h/ml)</b>		
Moyenne géométrique $\pm$ écart-type	205 $\pm$ 342	205 $\pm$ 342
Médiane (fourchette)	287 (2 à 2 276)	287 (2 à 2 276)

### **Pédiatrie (< 6 ans)**

Les propriétés pharmacocinétiques de l'étravirine chez les patients pédiatriques (< 6 ans) sont à l'étude. Les données recueillies à ce jour sont insuffisantes pour recommander une dose chez les patients âgés de moins de six ans.

### **Gériatrie**

L'analyse pharmacocinétique réalisée sur une population de sujets infectés par le VIH a montré que les propriétés pharmacocinétiques de l'étravirine ne présentent pas de variations marquées dans la tranche d'âge évaluée (18 à 77 ans) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie**).

### **Sexe**

Un nombre limité de femmes ont participé aux études.

### **Race**

L'analyse pharmacocinétique de l'étravirine réalisée sur une population de sujets infectés par le VIH a montré que l'origine ethnique n'avait aucun effet apparent sur l'exposition à l'étravirine.

### **Atteinte hépatique**

#### **Insuffisance hépatique**

L'étravirine est principalement métabolisée et éliminée par le foie. Dans une étude comparant

huit patients présentant une insuffisance hépatique légère à huit sujets témoins appariés et comparant huit patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à huit sujets témoins appariés, le devenir pharmacocinétique de doses multiples d'étravirine n'a pas été modifié chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. INTELENCE® n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### Co-infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C

L'analyse pharmacocinétique réalisée sur les populations des études DUET-1 et DUET-2 a montré une clairance réduite d'INTELENCE® chez les patients infectés par le VIH-1 et co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Sur la base du profil d'innocuité, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C.

#### **Insuffisance rénale**

La pharmacocinétique de l'étravirine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les résultats d'une étude du bilan de masse d'étravirine radiomarquée au carbone 14 ont montré que moins de 1,2 % de la dose administrée d'étravirine était éliminée dans l'urine. Aucun médicament inchangé n'étant décelé dans l'urine, l'effet de l'insuffisance rénale sur l'élimination de l'étravirine devrait être minime. En raison de la forte affinité de l'étravirine pour les protéines plasmatiques, il est peu probable qu'elle soit éliminée de façon significative par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Fonction rénale** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Posologie recommandée et ajustement posologique**, **Insuffisance rénale**).

#### **Grossesse et postpartum**

L'exposition totale à l'étravirine après la prise d'INTELENCE® à 200 mg b.i.d. dans le cadre d'un traitement antirétroviral était généralement plus élevée durant la grossesse en comparaison avec le postpartum (voir Tableau 11). Les différences étaient moins prononcées en ce qui concerne l'exposition à l'étravirine non liée.

Chez les femmes recevant INTELENCE® à 200 mg b.i.d., des valeurs moyennes plus élevées de la  $C_{max}$ ,  $ASC_{12h}$  et  $C_{min}$  ont été observées durant la grossesse en comparaison avec le postpartum. Pendant le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> trimestres de grossesse, les valeurs moyennes de ces paramètres étaient équivalentes.

**Tableau 11 : Résultats des paramètres pharmacocinétiques de l'étravirine totale après l'administration de 200 mg d'étravirine b.i.d. dans le cadre d'un traitement antirétroviral pendant le 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse, le 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse et le postpartum.**

Paramètres pharmacocinétiques de l'étravirine (moyenne ± É-T, médiane)	INTELENCE® 200 mg b.i.d. postpartum	INTELENCE® 200 mg b.i.d. 2 <sup>ème</sup> trimestre	INTELENCE® 200 mg b.i.d. 3 <sup>ème</sup> trimestre
n	10	13	10 <sup>a</sup>
C <sub>min</sub> , ng/mL	269 ± 182 284	383 ± 210 346	349 ± 103 371
C <sub>max</sub> , ng/mL	569 ± 261 528	774 ± 300 828	785 ± 238 694
ASC <sub>12h</sub> , h*ng/mL	5 004 ± 2 521 5 246	6 617 ± 2 766 6 836	6 846 ± 1 482 6 028

<sup>a</sup> n = 9 pour l'ASC<sub>12h</sub>

Chaque sujet a été son propre témoin, et avec une comparaison intra-individuelle, les valeurs de C<sub>min</sub>, de C<sub>max</sub> et d'ASC<sub>12h</sub> totales pour l'étravirine étaient respectivement 1,2, 1,4 et 1,4 fois plus élevées pendant le 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse en comparaison du postpartum, et respectivement 1,1, 1,4 et 1,2 fois plus élevées pendant le 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse en comparaison du postpartum.

## CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les comprimés INTELENCE® (étravirine) entre 15 et 30 °C. Les garder dans leur flacon d'origine. Garder le flacon bien fermé à l'abri de l'humidité. Ne pas retirer les sachets déshydratants.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### **Comprimés INTELENCE® à 25 mg**

INTELENCE® (étravirine) est présenté sous forme de comprimés ovales sécables de couleur blanche à blanchâtre contenant 25 mg d'étravirine. Chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : hypromellose, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium et monohydrate de lactose.

Chaque comprimé porte l'inscription « T125 » sur une face. Les comprimés INTELENCE® à 25 mg sont conditionnés en flacons présentés de la manière suivante : comprimés à 25 mg : flacons de 120 comprimés. Chaque flacon contient deux sachets déshydratants.

### **Comprimés INTELENCE® à 100 mg**

INTELENCE® est présenté sous forme de comprimés ovales de couleur blanche à blanchâtre contenant 100 mg d'étravirine. Chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : hypromellose, cellulose microcristalline, gel de silice colloïdal, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium et monohydrate de lactose.

Chaque comprimé porte l'inscription « T125 » sur une face et « 100 » sur l'autre face. Les comprimés INTELENCE® à 100 mg sont conditionnés en flacons présentés de la manière suivante : Comprimés à 100 mg : flacons de 120 comprimés. Chaque flacon contient trois sachets déshydratants.

### **Comprimés INTELENCE® à 200 mg**

INTELENCE® à 200 mg est présenté sous forme de comprimés oblongs, biconvexes de couleur blanche à blanchâtre contenant 200 mg d'étravirine. Chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : hypromellose, gel de silice colloïdal, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline silicifiée et cellulose microcristalline.

Chaque comprimé porte l'inscription « T200 » sur une face. Les comprimés INTELENCE® à 200 mg sont conditionnés en flacons présentés de la manière suivante : Comprimés à 200 mg : flacons de 60 comprimés. Chaque flacon contient trois sachets déshydratants.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :  
étravirine

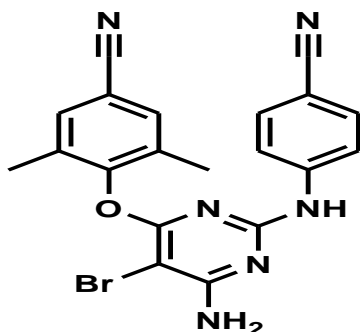
Nom chimique :  
4-[[6-amino-5-bromo-2-[(4-cyanophényl)-amino]-4-pyrimidinyl]oxy]-3,5-diméthylbenzonitrile

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Formule moléculaire :  $C_{20}H_{15}BrN_6O$

Masse moléculaire : 435,28

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

L'étravirine est une poudre blanche à légèrement brun jaunâtre avec une solubilité dans l'eau inférieure à 0,001 g/100 ml à 20 °C.

## ESSAIS CLINIQUES

### Aspects démographiques et méthodologie des essais

#### **Patients adultes ayant déjà été traités**

##### Essais TMC125-C206 (DUET) et TMC125-216 (DUET-2)

La démonstration de l'efficacité d'INTELENCE® (étravirine) repose sur les analyses des données obtenues après 48 semaines de traitement lors des deux essais de phase III, DUET-1 et DUET-2, randomisés, contrôlés par placebo et à double insu. Le plan de ces études était identique et l'efficacité d'INTELENCE® a été similaire dans les deux cas. Les résultats présentés ci-après proviennent des données regroupées des deux essais.

Les sujets inscrits étaient des patients adultes infectés par le VIH-1 déjà traités qui présentaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 supérieur à 5 000 copies/ml et au moins une mutation associée à une résistance aux INNTI au moment de la sélection ou lors d'analyses génotypiques antérieures (résistance archivée). Ces sujets présentaient également au moins trois des mutations primaires suivantes liées à la résistance aux IP : D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S ou L90M à la sélection et suivaient un schéma antirétroviral stable depuis au moins huit semaines. La randomisation a été stratifiée selon l'intention d'utiliser l'enfuvirtide dans le traitement de base (TB), l'utilisation antérieure de darunavir/ritonavir et la charge virale au moment de la sélection. Cette analyse incluait 612 sujets de l'essai DUET-1 et 591 sujets de l'essai DUET-2 qui avaient terminé un traitement de 48 semaines ou avaient abandonné le traitement plus tôt.

À 48 semaines, le taux de réponse virologique a été évalué chez les sujets recevant INTELENCE® (200 mg b.i.d.) associé au TB par rapport aux sujets recevant un placebo avec le TB. Le traitement de base comportait du darunavir/ritonavir à 600/100 mg b.i.d. associé à au moins deux autres médicaments antirétroviraux choisis par l'investigateur (INtTI avec ou sans enfuvirtide).

La thérapie antirétrovirale de base comprenait l'enfuvirtide chez 45,6 % des sujets du groupe INTELENCE® et 46,9 % des sujets du groupe placebo. Des sujets du groupe INTELENCE®, 25,5 % recevaient de l'enfuvirtide pour la première fois (*de novo*), comparé à 26,5 % des sujets du groupe placebo. Des sujets du groupe INTELENCE®, 20,0 % réutilisaient l'enfuvirtide contre 20,4 % des sujets du groupe placebo. La réponse virologique se définissait par l'obtention d'une charge virale confirmée qui soit inférieure au seuil de détection (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml).

Selon l'analyse des données regroupées des études DUET-1 et DUET-2, les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales étaient équilibrées entre le groupe INTELENCE® et le groupe placebo. Le Tableau 12 présente les caractéristiques démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie des sujets appartenant au groupe INTELENCE® et au groupe placebo.

**Tableau 12 : Caractéristiques démographiques et caractéristiques initiales de la maladie chez les sujets adultes des essais DUET-1 et DUET-2 (analyse regroupée)**

	Essais DUET regroupés		DUET-1		DUET-2	
	Placebo n = 604	INTELENCE® n = 599	Placebo n = 308	INTELENCE® n = 304	Placebo n = 296	INTELENCE® n = 295
<b>Caractéristiques démographiques</b>						
Âge médian, ans (fourchette)	45 (18-72)	46 (18-77)	45 (18-72)	45 (18-67)	45 (20-69)	46 (31-77)
Sexe						
Masculin	89 %	90 %	86 %	87 %	92 %	94 %
Féminin	11 %	10 %	14 %	13 %	8 %	6 %
Race						
Blanche	70 %	70 %	65 %	65 %	76 %	77 %
Noire	13 %	13 %	12 %	13 %	14 %	13 %
Hispanique	12 %	11 %	14 %	14 %	10 %	8 %
Asiatique	1 %	1 %	1 %	1 %	0 %	2 %
Autre	4 %	4 %	8 %	7 %	0 %	1 %
<b>Caractéristiques initiales de la maladie</b>						
Médiane initiale du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 (fourchette), log <sub>10</sub> copies/ml	4,8 (2,2-6,5)	4,8 (2,7-6,8)	4,9 (2,4-6,5)	4,8 (2,7-6,2)	4,8 (2,2-6,3)	4,8 (3,0-6,8)
Pourcentage de sujets présentant une charge virale initiale :						
< 30 000 copies/ml	28,8 %	27,5 %	27,3 %	26,6 %	30,4 %	28,5 %
≥ 30 000 copies/ml et < 100 000 copies/ml	35,3 %	34,4 %	31,8 %	34,2 %	38,9 %	34,6 %
≥ 100 000 copies/ml	35,9 %	38,1 %	40,9 %	39,1 %	30,7 %	36,9 %
Numération médiane initiale de cellules CD4+ (fourchette), 10 <sup>6</sup> cellules/litre	109 (0-912)	99 (1-789)	109 (1-694)	99 (1-789)	108 (0-912)	100 (1-708)
Pourcentage de sujets présentant une numération initiale de cellules CD4+ :						
< 50 cellules/mm <sup>3</sup>	34,7 %	35,6 %	36,5 %	34,7 %	32,8 %	36,6 %
≥ 50 et < 200 cellules/mm <sup>3</sup>	34,5 %	34,8 %	33,9 %	34,0 %	35,1 %	35,6 %
≥ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	30,8 %	29,6 %	29,7 %	31,4 %	32,1 %	27,8 %
Nombre médian (fourchette) de mutations primaires associées à une résistance aux IP <sup>a</sup>	4 (8)	4 (0-7)	4 (8)	4 (0-7)	4 (0-8)	4 (0-7)
Pourcentage de sujets ayant déjà utilisé des INNTI :						
0	7,9 %	8,2 %	6,5 %	6,9 %	9,5 %	9,5 %
1	46,7 %	46,9 %	48,4 %	50,0 %	44,9 %	43,7 %
>1	45,4 %	44,9 %	45,1 %	43,1 %	45,6 %	46,8 %



<b>Tableau 12 : Caractéristiques démographiques et caractéristiques initiales de la maladie chez les sujets adultes des essais DUET-1 et DUET-2 (analyse regroupée) (suite)</b>						
	<b>Essais DUET regroupés</b>		<b>DUET-1</b>		<b>DUET-2</b>	
	<b>Placebo n = 604</b>	<b>INTELENCE® n = 599</b>	<b>Placebo n = 308</b>	<b>INTELENCE® n = 304</b>	<b>Placebo n = 296</b>	<b>INTELENCE® n = 295</b>
<b>Caractéristiques initiales de la maladie (suite)</b>						
Pourcentage de sujets avec utilisation antérieure des INNTI suivants :						
Éfavirenz	72,5 %	70,3 %	73,7 %	72,4 %	71,3 %	68,1 %
Névirapine	58,6 %	57,1 %	58,4 %	56,9 %	58,8 %	57,3 %
Délavirdine	12,6 %	13,7 %	13,0 %	8,2 %	12,5 %	19,3 %
Nombre médian (fourchette) de MAR aux INNTI <sup>b</sup>	2 (0-7)	2 (0-7)	2 (0-7)	2 (0-7)	2 (0-6)	2 (0-6)
FC médian du virus pour les INNTI suivants :						
Délavirdine	26,1	27,3	32,3	27,1	23,0	27,5
Éfavirenz	45,4	63,9	72,8	99,8	25,0	39,9
Étravirine	1,5	1,6	1,4	1,6	1,7	1,6
Névirapine	74,0	74,3	73,7	74,3	74,3	77,3
Pourcentage de sujets ayant déjà utilisé l'enfuvirtide	42,2 %	39,6 %	34,4 %	30,6 %	50,3 %	48,8 %
Pourcentage de sujets ayant un score de sensibilité phénotypique (PSS) pour le traitement de base <sup>c</sup> de :						
0	16,2 %	17,0 %	16,4 %	17,3 %	16,1 %	16,7 %
1	38,7 %	36,5 %	35,1 %	38,2 %	42,5 %	34,7 %
2	27,8 %	26,9 %	31,8 %	23,6 %	23,6 %	30,3 %
≥ 3	17,3 %	19,7 %	16,8 %	20,9 %	17,7 %	18,4 %
MAR = mutations associées à une résistance FC = facteur de variation ( <i>fold change</i> ) de la CE <sub>50</sub> <sup>a</sup> Mutations primaires associées à une résistance aux IP d'après IAS-USA (août/septembre 2007) : D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, I54L/M, L76V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S, L90M <sup>b</sup> MAR aux INNTI d'après Tibotec (juin 2008) : A98G, V90I, L100I, K101E/H/P/Q, K103H/N/S/T, V106A/M/I, V108I, E138A/G/K/Q, V179D/E/F/G/I/T, Y181C/I/V, Y188C/H/L, V189I, G190A/C/E/Q/S, H221Y, P225H, F227C/L, M230I/L, P236L, K238N/T, Y318F <sup>c</sup> Le PSS a été calculé pour le traitement de base (tel que déterminé au jour 7). Les pourcentages sont basés sur le nombre de sujets pour lesquels on disposait de données phénotypiques. Dans le cas des inhibiteurs de fusion (enfuvirtide), on a considéré que les sujets étaient résistants si ce médicament avait été utilisé pour un traitement avant le début de l'étude. INTELENCE® n'a pas été inclus dans ce calcul.						

## Résultats des études

Le Tableau 13 qui suit présente les résultats d'efficacité à 48 semaines pour les patients adultes du groupe INTELENCE® et ceux du groupe placebo des essais regroupés DUET-1 et DUET-2.

À la semaine 24, on a observé une interaction statistiquement significative ( $p = 0,0064$ , test de Breslow-Day) entre le traitement et l'utilisation d'enfuvirtide. Cet effet d'interaction était encore significatif à la semaine 48 ( $p = 0,1279$ ). Par conséquent, l'analyse primaire a été effectuée à la semaine 48 pour chaque strate d'enfuvirtide : « Réutilisation d'enfuvirtide/non-utilisation d'enfuvirtide » [patients réutilisant l'enfuvirtide ou n'utilisant pas d'enfuvirtide] et « Utilisation *de novo* d'enfuvirtide ».

<b>Tableau 13 : Résultats de traitement à la semaine 48 des essais DUET-1<sup>b</sup> et DUET-2<sup>b</sup> (analyse regroupée)</b>				
Résultats	Utilisation <i>de novo</i> d'enfuvirtide		Réutilisation/non-utilisation d'enfuvirtide	
	Placebo + TB n = 159	INTELENCE <sup>®</sup> + TB n = 153	Placebo + TB n = 445	INTELENCE <sup>®</sup> + TB n = 446
Répondeurs virologiques				
Charge virale < 50 copies d'ARN du VIH-1/ml <sup>1</sup>	93 (58,5 %)	109 (71,2 %) <sup>a</sup>	147 (33,0 %)	254 (57,0 %) <sup>a</sup>
Charge virale < 400 copies d'ARN du VIH-1/ml <sup>1</sup>	110 (69,2 %)	125 (81,7 %)	176 (39,6 %)	303 (67,9 %)
Variation moyenne de l'ARN du VIH-1 (log <sub>10</sub> ) par rapport au départ	- 2,22 (0,11)	- 2,60 (0,10)	- 1,23 (0,07)	-2,13 (0,07) <sup>‡</sup>
Variation moyenne de la numération des cellules CD4 par rapport au départ	111,4 (9,3)	134,5 (10,0)	59,2 (5,0)	85,7 (5,0)
Échecs virologiques	52 (32,7)	30 (19,6)	248 (55,7)	147 (33,0)
Charge virale ≥ 50 copies d'ARN du VIH-1/ml	17 (10,7 %)	16 (10,5 %)	30 (6,7 %)	50 (11,2 %)
Décès	4 (2,5 %)	4 (2,6 %)	16 (3,6 %)	7 (1,6 %)
Abandon en raison d'effets indésirables	3 (1,9 %)	7 (4,6 %)	11 (2,5 %)	24 (5,4 %)
Abandon pour d'autres raisons	7 (4,4 %)	3 (2,0 %)	23 (5,2 %)	14 (3,1 %)

<sup>1</sup> Imputations selon l'algorithme du TLOVR (délai avant la perte de réponse virologique)  
NS :  $p > 0,05$ , <sup>‡</sup> $p < 0,0001$ ; valeurs  $p$  pour INTELENCE<sup>®</sup> par rapport au placebo  
TB – traitement de base composé de DRV/rtv + minimum de 2 ARV commercialisés (INTI avec ou sans ENFUVIRTIDE)  
<sup>a</sup> valeur  $p$  par rapport au placebo du test CMH déterminant l'utilisation antérieure de DRV et la charge virale au départ  
<sup>b</sup> Les essais DUET 1 et 2 sont des études cliniques en cours d'une durée de 96 semaines.

À la semaine 48, des cas de maladie définissant le sida ou de décès se sont produits chez 5,8 % des patients traités avec INTELENCE<sup>®</sup> et chez 9,8 % des patients ayant reçu un placebo.

Le pourcentage de répondeurs virologiques (charge virale < 50 copies d'ARN du VIH-1/ml) selon le score de sensibilité phénotypique (PSS) du traitement de base, y compris l'enfuvirtide, sont présentés au Tableau 14.

<b>Tableau 14 : Réponse virologique (charge virale &lt; 50 copies d'ARN du VIH-1/ml) selon le score de sensibilité phénotypique (PSS) dans la population excluant les échecs non viraux des essais TMC125-C206 et TMC-C216 à la semaine 48 (analyse regroupée)</b>		
	INTELENCE <sup>®</sup> + TB n = 539	Placebo + TB n = 536
<b>PSS<sup>‡</sup></b>		
0	46 % (40/87)	6 % (5/83)
1	63 % (125/200)	32 % (64/201)
2	79 % (114/145)	62 % (97/156)
≥ 3	78 % (83/107)	75 % (72/96)

<sup>‡</sup> Dans le calcul du PSS, le darunavir a été considéré comme un antirétroviral sensible en cas de FC ≤ 10; l'enfuvirtide a été considéré comme un antirétroviral sensible s'il n'avait pas été utilisé antérieurement; INTELENCE<sup>®</sup> n'a pas été inclus dans ce calcul.

### **Essai TMC125-C227**

L'essai TMC125-C227 était une étude de phase IIb, randomisée, exploratoire, contrôlée par médicament actif et ouverte. Les sujets adultes admissibles étaient des patients infectés par le VIH-1 ayant déjà été traités, n'ayant jamais reçu d'IP et présentant des signes génotypiques de résistance aux INNTI à la sélection ou lors d'une analyse génotypique antérieure. La réponse virologique a été évaluée chez 116 sujets qui ont été répartis aléatoirement pour recevoir INTELENCE® (n = 59) ou un IP choisi par l'investigateur (n = 57), chacun administré avec deux INtTI choisis par l'investigateur. Comparativement aux sujets témoins traités par IP, les sujets traités par INTELENCE® affichaient des réponses antivirales inférieures, associées à une sensibilité réduite aux INtTI et à INTELENCE®.

### **Patients pédiatriques ayant déjà reçu un traitement (âgés de six ans à moins de 18 ans)**

L'essai PIANO (TMC-125-C213) était un essai de phase II à volet unique évaluant la pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité d'INTELENCE®. Cet essai a été mené auprès de 101 patients pédiatriques âgés de six ans à moins de 18 ans et pesant au moins 16 kg (35,2 lb). Ces patients étaient infectés par le VIH-1 et avaient déjà tous reçu des traitements antirétroviraux. Les participants à cet essai suivaient un schéma thérapeutique antirétroviral stable mais en voie d'échec virologique avec une charge virale plasmatique confirmée d'ARN du VIH-1  $\geq 500$  copies/ml. La sensibilité du virus à INTELENCE® était un critère requis au moment de la sélection.

La médiane initiale du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 était de 3,9 log<sub>10</sub> copies/ml, et la numération médiane initiale de cellules CD4 était de  $385 \times 10^6$  cellules/litre.

Le taux de réponse virologique a été évalué chez les patients pédiatriques recevant INTELENCE® en association avec d'autres agents antirétroviraux (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour connaître les recommandations posologiques en fonction du poids corporel). La réponse virologique était définie par le pourcentage de patients dont la charge virale plasmatique était  $< 50$  VIH-1 copies/ml à 24 ou 48 semaines, selon l'algorithme du délai avant la perte de réponse virologique (TLOVR).

À 24 semaines, la charge virale chez 51,5 % de tous les patients pédiatriques était inférieure au seuil de détection (taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/ml). La proportion de patients pédiatriques présentant un taux d'ARN du VIH-1  $< 400$  copies/ml était de 65,3 %. La variation moyenne du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 entre le début de l'étude et la semaine 24 s'élevait à -1,51 log<sub>10</sub> copies/ml et l'augmentation moyenne de la numération de cellules CD4 par rapport au départ était de  $112 \times 10^6$  cellules/litre.

À la semaine 48, 53,5 % de tous les patients pédiatriques présentaient une charge virale confirmée inférieure au seuil de détection (taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/ml). La proportion de patients pédiatriques présentant un taux d'ARN du VIH-1  $< 400$  copies/ml était de 63,4 %. La variation moyenne du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 entre le début de l'étude et la semaine 48 était de -1,53 log<sub>10</sub> copies/ml et l'augmentation moyenne de la numération de cellules CD4 par rapport au début de l'étude était de  $156 \times 10^6$  cellules/litre.

### **Étude comparative pivot sur la biodisponibilité**

Dans le cadre d'une étude de biodisponibilité de phase I, ouverte, randomisée et avec permutation, de 4 périodes, la biodisponibilité relative de l'étravirine administrée par voie orale après un repas

(21 g de gras; 533 kcal), sous forme soit de deux comprimés INTELENCE® à 100 mg non enrobés (Traitement A; F060), soit de deux comprimés d'étravirine à 100 mg enrobés (Traitement B; F069), soit d'un comprimé d'étravirine à 200 mg non enrobé (Traitement C; F068), soit d'un comprimé d'étravirine à 200 mg enrobé (Traitement D; F070), a été évaluée chez 24 sujets adultes sains des deux sexes.

Un résumé des résultats obtenus pour la comparaison des comprimés INTELENCE® à 100 mg non enrobés actuellement commercialisés (F060; Traitement A [n = 24]) et des comprimés d'étravirine à 200 mg non enrobés, préparation proposée pour la commercialisation (F068; Traitement C [n=23]), est présenté au Tableau 15.

<b>Tableau 15 : Résumé des données comparatives sur la biodisponibilité après un repas</b>				
Étravirine (TMC125) 1 comprimé à 200 mg (F068) et 2 comprimés à 100 mg (F060) Données mesurées présentées sous forme de moyenne géométrique et de moyenne arithmétique (Coefficient de variation en %)				
Paramètre <sup>&amp;</sup>	Test*	Référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-72</sub> (ng.h/mL)	3 741 4 247 (50,81)	3 697 4 037 (42,95)	98,26	90,61 – 106,6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	389 425 (46,62)	369 392 (37,59)	103,3	94,42 – 113,0
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4,0 (2,0 – 6,0)	5,0 (2,0- 6,0)		
<sup>&amp;</sup> En raison du plan de l'étude, certains paramètres (ASC <sub>1</sub> et T <sub>1/2</sub> ) n'ont pu être évalués avec précision. <sup>*</sup> Comprimés d'étravirine à 200 mg non enrobés (F068) (Janssen Inc.) <sup>†</sup> Comprimés INTELENCE® (étravirine) à 100 mg non enrobés (F060) (Janssen Inc.) <sup>§</sup> Exprimé sous forme de médiane (fourchette) uniquement				

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacocinétique

#### Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales d'étravirine sont généralement atteintes dans les quatre heures suivant la prise de doses orales uniques ou multiples de 100 mg à 400 mg. Une pharmacocinétique proportionnelle à la dose a été observée avec des doses quotidiennes allant de 200 à 400 mg, et les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes en sept jours environ.

La moyenne géométrique de C<sub>0h</sub> et de l'ASC<sub>12h</sub> dérivée de la pharmacocinétique de population (ÉT) pour l'étravirine chez 574 patients infectés par le VIH-1 recevant INTELENCE® (étravirine) est de 4 531,53 (± 4 543,69) ng.h/ml et de 296,74 (± 377,52) ng/ml, respectivement.

#### Effet de la nourriture sur l'absorption orale

L'exposition à l'étravirine est semblable lorsque celle-ci est prise après un repas normal à teneur calorique standard (561 kcal) ou après un repas riche en matières grasses et en calories (1 160 kcal). Comparée à l'administration de l'étravirine à la fin d'un repas normal à teneur calorique standard,

l'exposition à l'étravirine était réduite de 51 % lorsqu'elle était prise à jeun. Par conséquent, pour obtenir une exposition optimale, INTELENCE® doit être pris à la fin d'un repas. La teneur en calories et en matières grasses du repas n'a aucune importance (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-aliment**).

### **Distribution**

L'étravirine est liée à près de 99,9 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine (99,6 %) et à l' $\alpha_1$ -acide glycoprotéine (94,48 % - 97,66 %) *in vitro*. La distribution de l'étravirine dans des compartiments autres que le plasma (p. ex., le liquide céphalorachidien, les sécrétions de l'appareil génital) n'a pas été évaluée chez l'être humain.

### **Métabolisme**

Des expériences *in vitro* réalisées sur des microsomes hépatiques humains indiquent que l'étravirine subit principalement une métabolisation oxydative par les enzymes CYP3A, CYP2C9 et CYP2C19. Les principaux métabolites, formés par méthyl-hydroxylation de la fraction diméthylbenzonnitrile, étaient au moins 90 % moins actifs que l'étravirine contre le VIH de type sauvage dans les cultures cellulaires.

### **Excrétion**

La demi-vie d'élimination terminale de l'étravirine était d'environ 30 à 40 heures. Après l'administration d'une dose d'étravirine radiomarquée au carbone 14, on a retrouvé 93,7 % et 1,2 % de la dose dans les selles et dans l'urine, respectivement. L'excrétion d'étravirine inchangée dans les selles représentait 81,2 à 86,4 % de la dose administrée. Aucune trace d'étravirine inchangée n'a été décelée dans l'urine.

### **Caractéristiques démographiques**

La pharmacocinétique de l'étravirine chez les patients infectés par le VIH-1 semble être similaire chez les hommes et les femmes, dans les différents groupes ethniques étudiés et pour les patients âgés de 18 à 77 ans. La pharmacocinétique de l'étravirine chez les enfants et les adolescents est à l'étude. L'analyse de la pharmacocinétique de population a montré une clairance réduite de l'étravirine chez les sujets atteints d'hépatite B et/ou C. En fonction des données d'innocuité, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients co-infectés par le VHB et/ou le VHC.

La pharmacocinétique de l'étravirine n'était pas significativement modifiée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. INTELENCE® n'a pas été étudié chez les sujets présentant une insuffisance hépatique grave.

La pharmacocinétique de l'étravirine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Moins de 1,2 % de la dose est excrétée dans l'urine, et l'impact de l'insuffisance rénale sur l'élimination de l'étravirine devrait être minime.

## **MICROBIOLOGIE**

### **Activité antivirale *in vitro***

L'étravirine est active contre les souches de laboratoire et les isolats cliniques du VIH-1 de type

sauvage dans les lignées lymphocytaires T, les cellules sanguines mononucléaires périphériques humaines et les monocytes/macrophages humains présentant une infection aiguë et avec une valeur médiane des CE<sub>50</sub> comprise entre 0,9 et 5,5 nM (soit 0,4 à 2,4 ng/ml).

L'étravirine a montré une activité antivirale dans les cultures cellulaires contre une large gamme d'isolats du groupe M (sous-types A, B, C, D, E, F, G) du VIH-1, avec des valeurs de CE<sub>50</sub> comprises entre 0,29 et 1,65 nM, et d'isolats primaires du groupe O, avec des valeurs de CE<sub>50</sub> comprises entre 11,5 et 21,7 nM. Ces valeurs de CE<sub>50</sub> sont nettement inférieures à l'intervalle des concentrations cellulaires toxiques à 50 %, lequel s'étend de 15 à > 100 µM.

La valeur de la CE<sub>50</sub> de l'étravirine pour le VIH-1 augmente d'un facteur médian de 5,8 en présence de sérum humain.

Aucun antagonisme n'est observé entre l'étravirine et les antirétroviraux étudiés. L'étravirine montre une activité antivirale additive en association avec les IP amprénavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, tipranavir et saquinavir; avec les INtTI zalcitabine, didanosine, stavudine, abacavir et ténofovir; avec les INNTI éfavirenz, délavirdine et névirapine; avec l'inhibiteur de fusion enfuvirtide; avec l'inhibiteur de l'intégrase raltégravir; ainsi qu'avec l'antagoniste du CCR5 maraviroc. L'étravirine montre une activité antivirale additive à synergique en association avec les INTI emtricitabine, lamivudine et zidovudine.

### **Résistance *in vitro***

Sur un tableau de 65 souches de VIH-1 ne comprenant qu'une seule substitution d'acide aminé aux positions de la TI associées à une résistance aux INNTI, l'étravirine montre une activité antivirale contre 55 de ces souches, y compris K103N. Les substitutions d'acides aminés qui ont entraîné la résistance la plus forte à l'étravirine en culture cellulaire sont Y181I (facteur de variation [FC] de la valeur de CE<sub>50</sub> = 13) et Y181V (facteur de variation de la valeur de CE<sub>50</sub> = 17). L'activité antivirale de l'étravirine en culture cellulaire contre 24 souches du VIH-1 avec plusieurs substitutions d'acides aminés associées à la résistance aux INtTI et/ou aux IP est comparable à celle observée contre le VIH-1 de type sauvage.

La sélection *in vitro* de souches résistantes à l'étravirine provenant de VIH-1 de type sauvage de différentes origines et différents sous-types ainsi que de souches VIH-1 résistantes aux INNTI a été effectuée à inoculum de virus faibles et élevés. À inoculum élevé, l'émergence de souches résistantes provenant du VIH-1 de type sauvage était retardée ou empêchée à des concentrations de 40 nM ou de 200 nM. Indépendamment du protocole expérimental et de la souche de VIH-1 d'origine, le développement de la résistance à l'étravirine a généralement nécessité plusieurs mutations de la transcriptase inverse, parmi lesquelles les suivantes étaient le plus fréquemment observées : L100I, E138K, E138G, V179I, Y181C et M230I.

### **Résistance chez les sujets déjà traités**

Dans le cadre des essais de phase III DUET-1 et DUET-2, les mutations développées le plus souvent chez les sujets en échec virologique au traitement contenant INTELENCE® (étravirine) étaient V179F, V179I et Y181C, dont l'émergence se produisait généralement dans un contexte de plusieurs autres mutations associées à la résistance (MAR) aux INNTI. Dans tous les essais menés sur INTELENCE® chez des sujets infectés par le VIH-1, les mutations qui ont émergé le plus souvent

étaient les suivantes : L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C et H221Y.

### **Résistance croisée *in vitro***

Les substitutions d'un seul acide aminé associées à une réduction de la sensibilité de l'étravirine par un facteur supérieur à 3 étaient K101A, K101P, K101Q, E138G, E138Q, Y181C, Y181I, Y181T, Y181V et M230L, et sur celles-ci, les plus importantes réductions étaient associées à Y181I (variation des valeurs de CE<sub>50</sub> par un facteur de 13) et Y181V (variation des valeurs de CE<sub>50</sub> par un facteur de 17). Les souches mutantes contenant une seule substitution associée à une résistance aux INNTI (K101P, K101Q, E138Q ou M230L) étaient associées à une résistance croisée entre l'étravirine et l'éfavirenz. La majorité (39 des 61; 64 %) des virus mutants résistants au INNTI ayant deux ou trois substitutions d'un acide aminé associées à une résistance aux INNTI avaient une sensibilité réduite à l'étravirine (variation par un facteur > 3). Les taux de résistance à l'étravirine les plus élevés ont été observés pour le VIH-1, avec une variété de combinaisons de substitutions V179F + Y181C (variation par un facteur de 181), V179 + Y181I (variation par un facteur de 123), ou V179F + Y181C + F227C (variation par un facteur de 888). L'étravirine conserve une valeur de CE<sub>50</sub> < 10 nM contre 83 % des 6 171 isolats cliniques résistants à la délavirdine, à l'éfavirenz et/ou à la névirapine. Le traitement de patients par la délavirdine, l'éfavirenz ou la névirapine après l'échec virologique d'un traitement contenant de l'étravirine n'est pas recommandé.

### **Génotypes et phénotypes de départ et analyses de l'évolution virologique**

Dans les études DUET-1 et DUET-2, la présence au départ d'au moins trois des mutations suivantes était associée à une diminution de la réponse virologique à INTELENCE® (voir le Tableau 16) : V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A et G190S (MAR à INTELENCE®). Ces mutations individuelles sont survenues essentiellement en présence d'autres MAR aux INNTI. La présence de V179F était toujours associée à Y181C.

K103N, mutation INNTI la plus fréquente dans les essais DUET-1 et DUET-2 au départ, n'a pas été identifiée comme mutation associée à une résistance à INTELENCE®. La présence de cette mutation n'a pas affecté la réponse dans le groupe INTELENCE®.

**Tableau 16 : Proportion de sujets présentant un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la semaine 48 par nombre initial de mutations associées à la résistance à TMC125 dans la population excluant les échecs non viraux des études DUET regroupées**

N <sup>bre</sup> de MAR à TMC125 <sup>‡</sup>	Groupes étravirine n = 540		Groupes placebo n = 541	
	Réutilisation/ non-utilisation d'enfuvirtide	Enfuvirtide <i>de novo</i>	Réutilisation/ non-utilisation d'enfuvirtide	Enfuvirtide <i>de novo</i>
<b>Toutes les fourchettes</b>	63,3 % (254/401)	78,4 % (109/139)	37,1 % (147/396)	64,1 % (93/145)
<b>0</b>	74,1 % (117/158)	91,3 % (42/46)	42,7 % (61/143)	73,6 % (39/53)
<b>1</b>	61,3 % (73/119)	80,4 % (41/51)	38,6 % (59/153)	64,7 % (33/51)
<b>2</b>	64,1 % (41/64)	66,7 % (18/27)	26,2 % (16/61)	52,6 % (10/19)
<b>≥ 3</b>	38,3 % (23/60)	53,3 % (8/15)	28,2 % (11/39)	50,0 % (11/22)

<sup>‡</sup>MAR à TMC125 = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S

Les conclusions relatives à la pertinence de mutations particulières ou de schémas mutationnels sont sujettes à des données supplémentaires en attente.

Le Tableau 17 présente les taux de réponse en fonction du phénotype vis-à-vis de l'étravirine au départ. Ces groupes phénotypiques de départ reposent sur la population de sujets sélectionnés dans les études DUET-1 et DUET-2 et ne prétendent pas représenter des seuils déterminants de sensibilité clinique pour INTELENCE®. Les données ont pour but de donner aux cliniciens des informations sur la probabilité de succès virologique en fonction de la sensibilité à l'étravirine avant traitement chez des patients déjà traités.

<b>Tableau 17 : Proportion de sujets présentant un taux d'ARN du VIH-1 &lt; 50 copies/ml à la semaine 48 par rapport au phénotype initial et à l'utilisation de l'enfuvirtide dans les études DUET regroupées<sup>‡</sup></b>				
<b>Facteur de variation (FC) pour l'étravirine</b>	<b>Groupes étravirine n = 539</b>		<b>Groupes placebo n = 534</b>	
	<b>Réutilisation/ non-utilisation d'enfuvirtide</b>	<b>Enfuvirtide <i>de novo</i></b>	<b>Réutilisation/ non-utilisation d'enfuvirtide</b>	<b>Enfuvirtide <i>de novo</i></b>
<b>Toutes les fourchettes</b>	63 % (253/400)	78 % (109/139)	37 % (145/391)	64 % (92/143)
<b>0 à ≤ 3</b>	70 % (188/267)	85 % (78/88)	43 % (112/262)	64 % (61/95)
<b>&gt; 3 à ≤ 13</b>	53 % (39/74)	68 % (25/37)	29 % (22/77)	69 % (18/26)
<b>&gt; 13</b>	44 % (26/59)	64 % (9/14)	21 % (11/52)	59 % (13/22)

<sup>‡</sup> Population excluant les échecs non viraux.

Pour choisir un nouveau schéma pour les patients ayant subi un échec à un traitement antirétroviral, il faut porter une attention particulière aux antécédents de traitement et aux résultats des tests de la résistance, lorsque ceux-ci sont disponibles.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Aucun effet jugé pertinent n'a été noté suite à l'administration orale ou sous-cutanée d'étravirine chez la souris et le rat à des doses atteignant respectivement 1 000 et 320 mg/kg. De même, aucun effet lié à l'étravirine n'a été relevé chez le chien après une administration orale de doses atteignant 160 mg/kg.

### **Toxicité chronique**

Des études de toxicité chronique à doses répétées ont été menées sur l'étravirine chez la souris (durée de 3 mois), le rat (durée de 6 mois) et le chien (durée de 12 mois). Chez la souris, les organes clés visés étaient le foie et le système de coagulation. La cardiomyopathie hémorragique n'a été observée que chez des souris mâles et a été considérée comme consécutive à une coagulopathie sévère médiée par la voie de la vitamine K. Ces résultats ne sont pas jugés pertinents pour l'être humain. Chez le rat, les organes clés visés étaient le foie, la thyroïde et le système de coagulation. L'exposition chez la souris était équivalente à l'exposition humaine tandis que chez le rat elle était inférieure à l'exposition clinique correspondant à la dose recommandée (200 mg b.i.d.).



Chez le chien, des modifications ont été observées au niveau du foie et de la vésicule biliaire à des expositions environ huit fois plus élevées que l'exposition humaine observée à la dose recommandée (200 mg b.i.d.).

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

L'étravirine a été évaluée pour déterminer son potentiel carcinogène lors d'une administration orale par gavage chez la souris et le rat sur une période allant jusqu'à 104 semaines. Une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'adénomes et carcinomes hépatocellulaires a été observée chez des souris femelles traitées. L'administration de l'étravirine n'a pas entraîné une augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs chez des rats mâles ou femelles. On ignore ce que les résultats obtenus chez la souris représentent pour l'être humain. Aux doses testées les plus élevées, les expositions systémiques à l'étravirine (basées sur l'ASC) ont été inférieures à celles observées chez l'être humain à la dose thérapeutique clinique (200 mg b.i.d.), les rapports de l'ASC chez l'animal comparativement à l'être humain étant de 0,6 (souris) et de 0,2 à 0,7 (rats).

Dans une série d'études sur la mutagénicité, l'étravirine a donné un résultat négatif dans l'essai *in vitro* de mutation inverse d'Ames et dans l'essai *in vitro* d'aberration chromosomique des lymphocytes humains et n'a pas induit d'effet clastogène dans l'essai *in vitro* mené sur des cellules de lymphome de souris, les essais ayant été menés avec et sans système d'activation métabolique. L'étravirine n'a pas induit de dommages chromosomiques dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

### **Reproduction et développement**

Une étude menée sur le rat n'a révélé aucun effet sur l'accouplement et la fertilité lors d'un traitement par l'étravirine allant jusqu'à 500 mg/kg/jour et présentant les niveaux d'exposition équivalents à ceux observés chez les humains à la dose clinique recommandée.

On n'a observé aucune tératogénicité due à l'étravirine chez le rat (1 000 mg/kg) ni chez le lapin (375 mg/kg) à des expositions équivalentes à celles observées chez l'être humain à la dose clinique recommandée. Dans une évaluation du développement prénatal et postnatal chez le rat, l'étravirine n'a eu aucun effet sur le développement de la progéniture pendant l'allaitement ou après le sevrage lorsque la mère recevait des doses atteignant 500 mg/kg et produisant des expositions équivalentes à celles observées à la dose clinique recommandée.

### **Tolérance locale**

L'étravirine a été classifiée comme « non sensibilisante » sur la base d'une étude de sensibilisation cutanée de cobayes *in vivo*, et il a aussi été montré qu'elle serait peu susceptible de provoquer une sensibilisation cutanée dans un essai mené sur des ganglions lymphatiques locaux de souris. Une étude sur l'irritation cutanée menée *in vivo* chez des lapins a aussi permis de classifier l'étravirine comme « non irritante ». Dans un essai *in vitro* sur l'irritation oculaire, l'étravirine a été considérée comme un irritant oculaire « léger ». Aucun effet n'a été observé lors d'une étude *in vitro* sur la phototoxicité.

## **Immunotoxicité**

L'immunotoxicité a été évaluée chez le rat. L'étravirine était administrée à une dose de 600 mg/kg/jour pendant quatre semaines, et les effets sur les organes lymphoïdes (ganglions lymphatiques, rate et thymus) ont été évalués. Il n'y avait pas d'effet pertinent du traitement par l'étravirine, et la réponse immunitaire, telle que mesurée par la production d'IgM, n'était pas modifiée par le traitement.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### PrINTELENCE® comprimés d'étravirine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente d'INTELENCE® au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'INTELENCE®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

INTELENCE® est un comprimé oral utilisé dans le traitement de l'infection au VIH (virus de l'immunodéficience humaine) chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de six ans à moins de 18 ans). Le VIH est le virus qui cause le sida (syndrome de l'immunodéficience acquise). INTELENCE® appartient à une classe de médicaments anti-VIH appelés inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

INTELENCE® ne réduit pas le risque de transmission du VIH à d'autres personnes par contact sexuel, partage d'aiguilles ou exposition à votre sang. Pour votre santé et celle des autres, il est important de toujours pratiquer une sexualité prudente en utilisant des condoms en latex ou en polyuréthane ou une autre méthode de protection pour réduire le risque de contact sexuel avec des liquides biologiques comme le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang. Il ne faut jamais utiliser ou partager des aiguilles souillées.

Adressez-vous à votre médecin pour toute question concernant la prévention de la transmission du VIH à d'autres personnes.

##### Les effets de ce médicament :

INTELENCE® bloque l'action de la transcriptase inverse du VIH, enzyme nécessaire à la multiplication du virus. En association avec d'autres médicaments anti-VIH, INTELENCE® réduit la quantité de VIH dans le sang (la « charge virale ») et augmente le nombre de lymphocytes T CD4. L'infection par le VIH détruit les lymphocytes T CD4 qui jouent un rôle important dans le système immunitaire. Le système immunitaire aide à combattre les infections. La réduction de la quantité de VIH et l'augmentation du nombre de lymphocytes T CD4 peuvent renforcer votre système immunitaire et réduire ainsi le risque de décès ou d'infections qui peuvent survenir lorsque votre système immunitaire est affaibli (infections opportunistes).

INTELENCE® doit être pris en association avec d'autres

médicaments anti-VIH.

INTELENCE® ne permet pas une guérison définitive de l'infection au VIH ni du sida. Actuellement, il n'existe pas de traitement définitif de l'infection au VIH. Les personnes qui prennent INTELENCE® peuvent continuer à développer des infections ou d'autres problèmes associés à l'infection au VIH. C'est pourquoi il est très important de continuer de vous faire suivre par un médecin. Bien qu'INTELENCE® ne soit pas un traitement permettant de guérir l'infection au VIH ou le sida, il peut réduire les risques de maladies associées à l'infection au VIH (sida et infections opportunistes) et le risque de décès éventuels à cause de ces maladies.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Avec votre médecin, vous devez décider si la prise d'INTELENCE® vous convient.

##### Ne prenez pas INTELENCE® :

- Avec une association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir (TECHNIVIE) ou avec des médicaments qui contiennent du dasabuvir (HOLKIRA PAK) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Si vous êtes allergique à l'étravirine ou à tout autre ingrédient d'INTELENCE® (voir **Les ingrédients non médicinaux sont**).

##### L'ingrédient médicinal est :

l'étravirine (substance active). Chaque comprimé à 25 mg contient 25 mg d'étravirine. Chaque comprimé à 100 mg contient 100 mg d'étravirine. Chaque comprimé à 200 mg contient 200 mg d'étravirine.

##### Les ingrédients non médicinaux sont :

###### **Comprimés INTELENCE® à 25 mg**

Les patients présentant des troubles héréditaires d'intolérance au lactose ne doivent pas prendre ce médicament. Les autres ingrédients non médicinaux sont l'hypermellose, la cellulose microcristalline, la silice colloïdale anhydre, la croscarmellose de sodium, ainsi que le stéarate de magnésium et le monohydrate de lactose.

###### **Comprimés INTELENCE® à 100 mg**

Les patients présentant des troubles héréditaires d'intolérance au lactose ne doivent pas prendre ce médicament. Les autres ingrédients non médicinaux sont l'hypermellose, la cellulose microcristalline, le gel de silice colloïdal, la croscarmellose de sodium, ainsi que le stéarate de magnésium et le monohydrate de lactose.

###### **Comprimés INTELENCE® à 200 mg**

Les autres ingrédients non médicinaux sont l'hypermellose, la cellulose microcristalline silicifiée, la cellulose microcristalline, le gel de silice colloïdal, la croscarmellose de sodium et le stéarate de magnésium.

**Les formes posologiques sont :**

- Comprimés à 25 mg.
- Comprimés à 100 mg.
- Comprimés à 200 mg.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien AVANT de prendre INTELENCE® si vous :

- avez eu ou avez actuellement des problèmes de foie, y compris l'hépatite B et/ou C;
- êtes enceinte ou envisagez de le devenir. On ignore si INTELENCE® peut nuire au fœtus. Vous et votre médecin devrez décider si la prise d'INTELENCE® est le bon choix pour vous. Si vous prenez INTELENCE® pendant une grossesse, demandez à votre médecin comment vous pouvez être inscrite au Registre des grossesses sous traitement antirétroviral;
- allaitez votre enfant ou envisagez de le faire. N'allaitiez pas si vous prenez INTELENCE®. Vous ne devez pas allaiter si vous êtes infectée par le VIH en raison du risque de transmission du VIH à votre nourrisson. Discutez avec votre médecin de la meilleure manière de nourrir votre enfant.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments obtenus avec et sans ordonnance, les vitamines et les suppléments à base de plantes, notamment le millepertuis (*Hypericum perforatum*). INTELENCE® et de nombreux autres médicaments peuvent interagir. Des effets secondaires graves peuvent se produire si INTELENCE® est pris avec certains autres médicaments.

Informez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments anti-VIH, surtout s'il s'agit d'atazanavir, de darunavir, de didanosine, de fosamprénavir, de maraviroc, de nelfinavir, de ritonavir, de cobicistat, d'indinavir, de saquinavir, de tipranavir, de névirapine, d'éfavirenz, de rilpivirine, de dolutégravir, de délavirdine ou de toute combinaison de ces médicaments. INTELENCE® peut être associé à un certain nombre d'autres médicaments anti-VIH, tandis que d'autres ne sont pas recommandés.

Ne prenez pas les médicaments suivants lors de la prise d'INTELENCE® :

- Ne prenez pas d'anticonvulsivants (traitement de l'épilepsie et prévention des crises convulsives) tels que la carbamazépine (TEGRETOL), le phénobarbital et la phénytoïne (DILANTIN) pendant que vous suivez un traitement comprenant INTELENCE®.
- Ne prenez pas de rifampicine (RIFADIN, RIFATER) (traitement des infections bactériennes) pendant que vous suivez un traitement comprenant INTELENCE®.
- Ne prenez pas d'elbasvir/grazoprévir (ZEPATIER) ni de siméprévir (GALEXOS®) (traitement de

l'hépatite C).

Évitez le pamplemousse ou le jus de pamplemousse, car ils pourraient augmenter les taux d'INTELENCE® dans le sang.

Informez votre médecin si vous prenez un des médicaments suivants :

<b><u>Type de médicament</u></b>	<b><u>Exemples de noms génériques (noms de marque)</u></b>
<b>Antiarythmiques</b> (pour traiter un rythme cardiaque irrégulier)	bépridil disopyramide digoxine (LANOXIN) flécaïnide lidocaïne mexilétine propafénone quinidine amiodarone (CORDARONE)
<b>Anticoagulants</b> (pour prévenir la coagulation des globules rouges)	warfarine (COUMADIN)
<b>Anti-infectieux</b> (pour traiter les infections bactériennes)	clarithromycine (BIAXIN)
<b>Antifongiques</b> (pour traiter les infections fongiques)	fluconazole (DIFLUCAN) kétoconazole (NIZORAL®) itraconazole (SPORANOX®) voriconazole (VFEND) posaconazole (POSANOL)
<b>Antipaludéens</b>	artéméter/luméfantrine (COARTEM/RIAMET)*  *COARTEM et RIAMET ne sont pas commercialisés au Canada.
<b>Antimycobactériens</b> (pour traiter les infections bactériennes)	rifabutine (MYCOBUTIN)
<b>Benzodiazépines</b> (pour traiter l'anxiété)	diazépam (VALIUM, DIASTAT)
<b>Corticostéroïdes</b> (pour traiter l'inflammation ou l'asthme)	dexaméthasone (DECADRON), propionate de fluticasone (ADVAIR, DISKUS, CUTIVATE, FLONASE, FLOVENT DISKUS)

<b>Inhibiteur de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC)</b> (pour traiter l'hépatite C)	daclastavir (DAKLINZA)
<b>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</b> (pour abaisser le taux de cholestérol)	atorvastatine (LIPITOR) lovastatine (MEVACOR) pravastatine (PRAVACHOL) simvastatine (ZOCOR)
<b>Immunodépresseurs</b> (pour prévenir le rejet d'organes greffés)	cyclosporine (SANDIMMUNE, NEORAL) tacrolimus (PROGRAF) sirolimus (RAPAMUNE)
<b>Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire</b> (pour prévenir la formation de caillots de sang)	clopidogrel (PLAVIX)
<b>Inhibiteurs de la PDE-5</b> (pour traiter la dysfonction érectile)	sildénafil (VIAGRA) vardénafil (LEVITRA) tadalafil (CIALIS)

Vous devez indiquer à votre médecin tous les médicaments obtenus sans ordonnance que vous prenez.

Cette liste n'est pas une énumération complète des médicaments que vous devriez signaler à votre médecin. Assurez-vous de connaître et de bien noter tous les médicaments que vous prenez. Gardez-en toujours une liste avec vous. Montrez cette liste à tous les médecins ou pharmaciens lorsqu'ils vous prescrivent ou délivrent un nouveau médicament. Votre médecin et votre pharmacien pourront chacun vous dire si vous pouvez prendre ces autres médicaments avec INTELENCE®. Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament pendant votre traitement avec INTELENCE® sans en parler d'abord à votre médecin ou à votre pharmacien. Vous pouvez demander à votre médecin ou à votre pharmacien une liste des médicaments qui interagissent avec INTELENCE®.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez toujours INTELENCE® en suivant exactement les directives de votre médecin. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin.

#### Dose habituelle pour adultes :

Prenez les comprimés INTELENCE® tous les jours en suivant exactement les directives de votre médecin. La dose habituelle est de 200 mg (un comprimé de 200 mg ou deux comprimés de 100 mg) d'INTELENCE®, deux fois par jour *tous les jours*. Il peut être plus facile de vous souvenir de prendre INTELENCE® si vous le prenez tous les jours à la même heure. Si vous avez des questions concernant l'heure de la prise d'INTELENCE®, votre médecin peut vous aider à établir un horaire qui

correspond bien à vos besoins.

**Vous devez toujours prendre INTELENCE® après un repas.** Vous ne devez pas prendre INTELENCE® à jeun. La prise d'INTELENCE® à jeun risque de diminuer son effet. Suivez les conseils de votre médecin sur le type de repas que vous devriez prendre avec INTELENCE®.

Avalez les comprimés entiers avec un liquide tel que l'eau. Ne prenez pas de liquides chauds (> 40 °C) ou de boissons gazeuses avec les comprimés INTELENCE®. Ne les croquez pas.

Si vous avez de la difficulté à avaler les comprimés INTELENCE® entiers :

- mettez-les dans 5 ml (1 cuiller à thé) d'eau, ou au moins dans une quantité suffisante d'eau pour couvrir le médicament;
- remuez bien jusqu'à ce que l'eau ait une apparence laiteuse;
- ajoutez, si vous le souhaitez, de l'eau ou bien du jus d'orange ou du lait (ne mettez pas les comprimés directement dans un verre de jus d'orange ou de lait. Versez d'abord de l'eau);
- buvez le contenu du verre immédiatement;
- rincez le verre plusieurs fois à l'eau, au jus d'orange ou au lait et buvez tout le liquide de chaque rinçage afin de vous assurer de prendre la totalité de la dose.

Continuez de prendre INTELENCE® à moins que votre médecin vous dise d'arrêter. Prenez la quantité exacte d'INTELENCE® que votre médecin vous a prescrite et ce, dès le début du traitement. Pour être sûr de bénéficier pleinement de la prise d'INTELENCE®, vous ne devez pas oublier de prendre une dose ni interrompre le traitement. Si vous ne prenez pas INTELENCE® tel qu'il est prescrit, les effets bénéfiques d'INTELENCE® peuvent être réduits ou même perdus.

#### Utilisation appropriée du médicament chez les enfants et les adolescents de six ans à moins de 18 ans et pesant au moins 16 kg

Le médecin établira la dose en fonction du poids de l'enfant. Il vous indiquera ensuite la posologie précise d'INTELENCE® pour votre enfant.

N'arrêtez pas l'administration d'INTELENCE® sans d'abord en discuter avec le médecin de l'enfant. L'enfant doit prendre les autres médicaments anti-VIH utilisés en association avec INTELENCE® selon les recommandations de son médecin.

#### Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé (médecin), l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région,

même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

**Si vous oubliez de prendre une dose d'INTELENCE® et que plus de six heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de la prise, attendez et prenez la dose suivante d'INTELENCE® à l'heure habituelle.** Si vous oubliez de prendre une dose d'INTELENCE® et que moins de six heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de la prise, prenez la dose oubliée d'INTELENCE® immédiatement après le repas. Ensuite, prenez la dose suivante d'INTELENCE® à l'heure habituelle.

Si vous oubliez une dose d'INTELENCE®, ne doublez pas la dose suivante. Ne prenez jamais une dose supérieure ou inférieure à la dose prescrite d'INTELENCE®.

**N'arrêtez pas de prendre INTELENCE® sans d'abord en discuter avec votre médecin.**

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Comme tous les médicaments prescrits, INTELENCE® peut provoquer des effets secondaires. La liste suivante n'est pas la liste complète des effets secondaires signalés avec INTELENCE® lorsque ce médicament est pris seul ou en association avec d'autres médicaments anti-VIH. Ne comptez pas uniquement sur ce dépliant pour tout savoir sur les effets secondaires. Votre médecin pourra discuter avec vous d'une liste plus complète d'effets secondaires.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants :

- éruptions cutanées. Ces éruptions sont généralement de sévérité légère ou modérée. Dans de rares cas, une éruption cutanée peut mettre la vie en danger. Des éruptions cutanées sévères accompagnées de cloques ou de peau qui pèle, en particulier autour de la bouche ou des yeux, peuvent survenir. Les enfants et plus particulièrement les adolescents prenant INTELENCE® présentent un risque accru d'éruptions cutanées graves. C'est pourquoi il est important de consulter immédiatement votre médecin en cas d'éruption cutanée. Votre médecin vous conseillera sur la prise en charge de vos symptômes et décidera s'il faut arrêter de prendre INTELENCE®.
- diarrhée, nausées, douleur abdominale, vomissements, brûlures d'estomac, flatulence et inflammation de l'estomac.
- fatigue, fourmillements ou douleurs dans les mains ou les pieds, engourdissements, maux de tête, insomnies et anxiété.
- insuffisance rénale, hypertension artérielle, crise cardiaque et diabète.
- sueurs nocturnes.
- modifications du taux de certaines cellules de votre sang ou de sa composition chimique. Celles-ci sont

visibles dans vos résultats d'analyses sanguines. Votre médecin vous expliquera ces modifications de taux. Exemples : baisse du taux de globules rouges ou de plaquettes, taux élevés ou anormaux de corps gras dans le sang, taux de cholestérol élevés et taux de sucre élevés.

Parmi d'autres effets secondaires pouvant être graves signalés avec la prise d'INTELENCE®, on compte les suivants : douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires.

Comme d'autres médicaments anti-VIH, INTELENCE® peut provoquer les effets secondaires suivants :

- changements de la forme du corps ou de la répartition des graisses. Ces changements peuvent se présenter chez les patients prenant des médicaments anti-VIH. Parmi ces changements, on compte une accumulation de graisses dans la nuque et dans le haut du dos, dans la poitrine et autour du tronc. Une diminution des graisses dans les jambes, les bras et le visage peut également survenir. La cause exacte de ces manifestations et leurs effets à long terme sur la santé sont inconnus.
- changements sur le plan de votre système immunitaire (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire). Ces changements peuvent survenir lorsque vous commencez à prendre des médicaments contre le VIH. Votre système immunitaire peut se renforcer et se mettre à combattre des infections qui affectaient votre organisme depuis longtemps ou vous pourriez développer une maladie auto-immune durant laquelle votre système immunitaire réagirait contre votre propre organisme (par exemple la maladie de Graves, qui touche la glande thyroïde; l'hépatite auto-immune, qui touche le foie; le syndrome de Guillain-Barré, qui touche le système nerveux ou une polymyosite, qui touche les muscles. Ces maladies auto-immunes peuvent survenir à n'importe quel moment, parfois des mois après le début du traitement contre le VIH). Les symptômes peuvent parfois être graves. Par conséquent, si vous présentez une température corporelle élevée (fièvre), une douleur articulaire ou musculaire, une rougeur, une éruption cutanée, une enflure, une douleur abdominale, un jaunissement de la peau et des yeux, de la fatigue ou tout nouveau symptôme, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin.

Faites attention aux effets secondaires graves ci-dessous qui pourraient se manifester chez les personnes prenant INTELENCE®.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptômes/effets		Communiquez avec votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez au médecin ou au pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
<b>Peu fréquents</b>	<u>Éruption cutanée grave</u> avec cloques, peau qui pèle (en particulier autour de la bouche ou des yeux), ulcérations buccales, fièvre, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, essoufflement			✓
	<u>Troubles du foie</u> comme l'hépatite (inflammation du foie) et des symptômes tels que douleurs abdominales, vomissements persistants, malaise, fièvre, démangeaisons, jaunissement de la peau et des yeux et urine foncée		✓	
	<u>Diabète</u> et symptômes tels que soif excessive, mictions excessives, alimentation excessive, perte de poids inexplicée, mauvaise cicatrisation, infections		✓	
	<u>Insuffisance rénale</u> et symptômes tels que nausées, perte d'appétit, faiblesse, mictions peu abondantes ou absentes, essoufflement		✓	
	<u>Tension artérielle élevée</u> et symptômes tels que maux de	✓		

tête, étourdissements, vision trouble et nausées			
--	--	--	--

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu lors de la prise d'INTELENCE®, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

Avisez votre médecin rapidement de l'apparition de ces symptômes ou de tout autre symptôme inhabituel. Si le problème persiste ou s'aggrave, consultez un médecin.

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez INTELENCE® hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez les comprimés INTELENCE® à température ambiante entre 15 et 30 °C. Conservez INTELENCE® dans le flacon qui vous a été remis par le pharmacien. Gardez le flacon bien fermé pour protéger les comprimés de l'humidité.

Le flacon des comprimés à 25 mg contient deux petits sachets déshydratants et les flacons des comprimés à 100 et à 200 mg contiennent trois petits sachets déshydratants pour garder les comprimés secs. Laissez les sachets dans le flacon. Ne mangez pas ces sachets. Pour toute question concernant la conservation des comprimés, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

**Ce médicament est prescrit pour votre problème de santé spécifique. Ne l'utilisez pour aucune autre affection et ne le donnez à personne d'autre. Gardez INTELENCE® et tous vos médicaments hors de la portée des enfants. Si vous pensez qu'une quantité supérieure à la dose prescrite de ce médicament a été prise, communiquez immédiatement avec le centre antipoison le plus proche ou un service d'urgence.**

Ce dépliant présente un résumé des renseignements sur INTELENCE®. Si vous avez des questions ou des préoccupations relatives à INTELENCE® ou au VIH, parlez-en à votre médecin.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada)) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour toute question ou préoccupation, ou pour obtenir la monographie complète du produit, consulter le site : <http://www.janssen.com/canada> ou contacter le fabricant, Janssen Inc., au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Ce dépliant a été préparé par :  
Janssen Inc.  
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : 24 juin 2019

Toutes les autres marques de commerce de tierces parties appartiennent à leurs propriétaires respectifs.