

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INTELENCE 100 mg comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 100 mg d'étravirine.

Excipients : chaque comprimé contient 160 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Cette indication est basée sur les analyses à 48 semaines de 2 essais de phase III randomisés, en double-aveugle, contrôlés vs placebo chez des patients lourdement pré-traités porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase, chez lesquels INTELENCE a été évalué en association avec un traitement de base optimisé (TBO) incluant darunavir/ritonavir (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

Adultes

La dose recommandée d'INTELENCE est de 200 mg (deux comprimés à 100 mg) à prendre par voie orale, deux fois par jour, après un repas (voir rubrique 5.2).

Les patients qui ne peuvent pas avaler les comprimés d'INTELENCE entiers peuvent disperser les comprimés dans un verre d'eau. Une fois les comprimés dispersés, les patients doivent bien mélanger la dispersion et la boire immédiatement. Le verre doit être bien rincé avec de l'eau à plusieurs reprises et chaque eau de rinçage doit être complètement avalée pour que la totalité de la dose soit prise.

Population pédiatrique

INTELENCE n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents du fait de données de tolérance et d'efficacité insuffisantes (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

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

Insuffisance hépatique :

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

Insuffisance rénale :

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent être informés que les traitements antirétroviraux actuellement disponibles ne guérissent pas l'infection par le VIH et qu'ils n'ont pas démontré leur capacité à prévenir le risque de transmission du VIH à d'autres personnes par voies sanguine ou sexuelle. Des précautions adaptées doivent être maintenues.

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

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

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

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

Réactions cutanées

Des réactions cutanées sévères ont été rapportées avec INTELENCE. La survenue de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythème multiforme a rarement été rapportée (< 0,1%). Le traitement avec INTELENCE doit être interrompu en cas de survenue de réaction cutanée sévère. Les réactions cutanées ont été le plus souvent légères à modérées, apparaissant surtout au cours de la deuxième semaine de traitement et ont été peu fréquentes après la quatrième semaine. Dans la plupart des cas, les réactions cutanées régressaient et disparaissaient généralement en 1 à 2 semaines avec la poursuite du traitement (voir rubrique 4.8).

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

Lors de la prescription d'INTELENCE chez une femme, les prescripteurs doivent être informés que l'incidence des réactions cutanées a été plus élevée chez la femme comparativement à l'homme dans le groupe INTELENCE des essais DUET.

Sujets âgés

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

Patients présentant des pathologies associées

Insuffisance hépatique

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

Co-infection par HBV et HCV

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

Redistribution des graisses

Chez les patients infectés par le VIH, le traitement par association d'antirétroviraux a été associé à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de la protéase (IP) d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tel qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée de traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associées. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses (voir rubrique 4.8).

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des agents pathogènes opportunistes asymptomatiques ou résiduels peut survenir et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumopathies dues à *Pneumocystis jiroveci*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire (voir rubrique 4.8).

Ostéonécrose

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

Interactions avec d'autres médicaments

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

significative la réponse virologique à l'étravirine.

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

Intolérance au lactose et déficience en lactase

Chaque comprimé contient 160 mg de lactose. Les patients atteints de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, d'une déficience en Lapp lactase ou d'une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Médicaments qui modifient l'exposition à l'étravirine

L'étravirine est métabolisée par CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19 suivi par une glucuroconjugaison des métabolites par l'uridine diphosphate glucuronosyl-transférase (UDPGT). Les médicaments inducteurs du CYP3A4, du CYP2C9 ou du CYP2C19 peuvent augmenter la clairance de l'étravirine, ce qui conduit à une diminution des concentrations plasmatiques de l'étravirine.

La co-administration d'INTELENCE avec des médicaments inhibiteurs du CYP3A4, du CYP2C9 ou du CYP2C19 peut diminuer la clairance de l'étravirine et peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'étravirine.

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

L'étravirine est un faible inducteur du CYP3A4. La co-administration d'INTELENCE avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui peut diminuer ou raccourcir leurs effets thérapeutiques.

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

Les interactions connues et théoriques avec une sélection de médicaments anti-rétroviraux et non anti-rétroviraux sont décrites dans le tableau 1.

Tableau d'interactions

Les interactions entre l'étravirine et les médicaments co-administrés sont décrits dans le tableau 1 (une augmentation est symbolisée par "↑", une diminution par "↓" et aucune modification par "↔", non réalisé par « NR », intervalle de confiance par « IC »).

Tableau 1 : INTERACTIONS ET RECOMMANDATIONS DE DOSE AVEC LES AUTRES MEDICAMENTS		
Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations médicamenteuses Méthode des moindres carrés Ratio moyen (IC 90% ; 1,00 = pas d'effet)	Recommandations concernant la co-administration
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
<i>INTI</i>		
Didanosine 400 mg une fois par jour	didanosine ASC ↔ 0,99 (0,79-1,25) didanosine C _{min} NR didanosine C _{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) étravirine ASC ↔ 1,11 (0,99-1,25) étravirine C _{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) étravirine C _{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	Pas d'effet significatif sur les paramètres PK de la didanosine et de l'étravirine. INTELENCE et la didanosine peuvent être utilisés sans adaptation posologique.

Ténofovir 300 mg une fois par jour	ténofovir ASC ↔ 1,15 (1,09-1,21) ténofovir C _{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) ténofovir C _{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) étravirine ASC ↓ 0,81 (0,75-0,88) étravirine C _{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) étravirine C _{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	Pas d'effet significatif sur les paramètres PK du ténofovir et de l'étravirine. INTELENCE et le ténofovir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
Autres INTI	Non étudié, mais aucune interaction n'est attendue compte tenu de la voie d'élimination principalement rénale pour les autres INTI (ex abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine et zidovudine).	L'étravirine peut être utilisée avec ces INTI sans adaptation posologique.
<i>INNTI</i>		
Efavirenz Névirapine	Il n'a été montré aucun bénéfice à associer deux INNTI. L'association d'INTELENCE avec l'efavirenz ou la névirapine peut entraîner une diminution significative de la concentration plasmatique de l'étravirine et la perte d'effet thérapeutique d'INTELENCE.	Il n'est pas recommandé de co-administrer INTELENCE avec d'autres INNTI.
<i>IP – Non boostés (sans co-administration de ritonavir à faible dose)</i>		
Nelfinavir	Non étudié. Il est attendu une augmentation des concentrations plasmatiques de nelfinavir avec INTELENCE.	Il n'est pas recommandé de co-administrer INTELENCE avec le nelfinavir.
Indinavir	L'association d'INTELENCE avec l'indinavir peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques d'indinavir et une perte d'effet thérapeutique de l'indinavir.	Il n'est pas recommandé de co-administrer INTELENCE avec l'indinavir.
<i>IP - Boostés (avec une faible dose de ritonavir)</i>		
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg deux fois par jour	tipranavir ASC ↑ 1,18 (1,03-1,36) tipranavir C _{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) tipranavir C _{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) étravirine ASC ↓ 0,24 (0,18-0,33) étravirine C _{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) étravirine C _{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	Il n'est pas recommandé de co-administrer tipranavir/ritonavir et INTELENCE (voir rubrique 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg deux fois par jour	amprenavir ASC ↑ 1,69 (1,53-1,86) amprenavir C _{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) amprenavir C _{max} ↑ 1,62 (1,47-1,79) étravirine ASC ↔ ^a étravirine C _{min} ↔ ^a étravirine C _{max} ↔ ^a	Il peut être nécessaire de réduire la dose d'amprenavir/ritonavir et de fosamprenavir/ritonavir en cas d'association avec INTELENCE. La solution orale peut être utilisée pour la réduction de la dose.
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour	atazanavir ASC ↓ 0,86 (0,79-0,93) atazanavir C _{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) atazanavir C _{max} ↔ 0,97 (0,89-1,05) étravirine ASC ↑ 1,30 (1,18-1,44) étravirine C _{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) étravirine C _{max} ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE et atazanavir/ritonavir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour	darunavir ASC ↔ 1,15 (1,05-1,26) darunavir C _{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) darunavir C _{max} ↔ 1,11 (1,01-1,22) étravirine ASC ↓ 0,63 (0,54-0,73) étravirine C _{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) étravirine C _{max} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE et darunavir/ritonavir peuvent être utilisés sans adaptation posologique (voir aussi rubrique 5.1).
Lopinavir/ritonavir (capsule molle) 400/100 mg deux fois par jour	lopinavir ASC ↓ 0,80 (0,49-1,07) lopinavir C _{min} ↓ 0,92 (0,15-1,68) lopinavir C _{max} ↓ 0,85 (0,62-1,05) étravirine ASC ↑ 1,17 (0,96-1,43) étravirine C _{min} ↑ 1,23 (0,98-1,53) étravirine C _{max} ↑ 1,15 (0,94-1,41)	INTELENCE et lopinavir/ritonavir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.

Saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg deux fois par jour	saquinavir ASC ↔ 0,95 (0,64-1,42) saquinavir C _{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) saquinavir C _{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) étravirine ASC ↓ 0,67 (0,56-0,80) étravirine C _{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) étravirine C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE et saquinavir/ritonavir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
Antagonistes du CCR5		
Maraviroc 300 mg deux fois par jour Maraviroc/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg deux fois par jour	maraviroc ASC ↓ 0,47 (0,38-0,58) maraviroc C _{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) maraviroc C _{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) étravirine ASC ↔ 1,06 (0,99-1,14) étravirine C _{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) étravirine C _{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17) maraviroc ASC ↑ 3,10* (2,57-3,74) maraviroc C _{min} ↑ 5,27* (4,51-6,15) maraviroc C _{max} ↑ 1,77* (1,20-2,60) * comparé au maraviroc 150 mg deux fois par jour	Lorsque le maraviroc est associé à INTELENCE en présence d'inhibiteurs puissants du CYP3A (ex IP boostés) la dose recommandée de maraviroc est de 150 mg deux fois par jour à l'exception de l'association avec fosamprenavir/ritonavir (dose de maraviroc de 300 mg deux fois par jour). Aucune adaptation posologique n'est requis pour INTELENCE. Voir aussi rubrique 4.4.
Inhibiteurs de fusion		
Enfuvirtide 90 mg deux fois par jour	étravirine* ASC ↔ ^a étravirine* C _{0h} ↔ ^a Concentrations d'enfuvirtide non étudiées, aucun effet n'est attendu. *sur la base d'analyses de pharmacocinétique de population	Aucune interaction n'est attendue pour INTELENCE ou pour l'enfuvirtide lorsqu'ils sont co-administrés.
Inhibiteurs de l'intégrase (inhibiteur de transfert de brins)		
Raltégravir 400 mg deux fois par jour	raltégravir ASC ↓ 0,90 (0,68-1,18) raltégravir C _{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) raltégravir C _{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15) étravirine ASC ↔ 1,10 (1,03-1,16) étravirine C _{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) étravirine C _{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE et raltégravir peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
ANTI-ARYTHMIQUES		
Digoxine 0,5 mg dose unique	digoxine ASC ↑ 1,18 (0,90-1,56) digoxine C _{min} NR digoxine C _{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	INTELENCE et la digoxine peuvent être utilisés sans adaptation posologique. Il est recommandé de surveiller les concentrations de digoxine en cas d'association à INTELENCE.
Amiodarone Bépridil Disopyramide Flécaïnone Lidocaïne (systémique) Mexilétine Propafénone Quinidine	Non étudiés. Il est attendu une diminution des concentrations plasmatiques de ces anti- arythmiques avec INTELENCE.	La prudence est recommandée, ainsi que le suivi de la concentration thérapeutique, si disponible, des anti-arythmiques co-administrés avec INTELENCE.
ANTIBIOTIQUES		
Azithromycine	Non étudié. Compte-tenu de la voie d'élimination biliaire de l'azithromycine, aucune interaction médicamenteuse n'est attendue entre l'azithromycine et INTELENCE.	INTELENCE et l'azithromycine peuvent être utilisés sans adaptation posologique.

Clarithromycine 500 mg deux fois par jour	clarithromycine ASC ↓ 0,61 (0,53-0,69) clarithromycine C _{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) clarithromycine C _{max} ↓ 0,66 (0,57-0,77) 14-OH-clarithromycine ASC ↑ 1,21 (1,05-1,39) 14-OH-clarithromycine C _{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) 14-OH-clarithromycine C _{max} ↑ 1,33 (1,13-1,56) étravirine ASC ↑ 1,42 (1,34-1,50) étravirine C _{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) étravirine C _{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	L'exposition à la clarithromycine a été diminuée par l'étravirine; cependant, les concentrations du métabolite actif, 14-OH-clarithromycine, ont été augmentées. La 14-OH-clarithromycine ayant une activité réduite sur le complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), l'activité globale vis-à-vis de ce pathogène peut en être altérée. Par conséquent, des alternatives à la clarithromycine doivent être envisagées pour le traitement des MAC.
ANTICOAGULANTS		
Warfarine	Non étudié. Il est attendu une augmentation des concentrations plasmatiques de la warfarine avec INTELENCE.	Il est recommandé de surveiller l'INR (international normalised ratio) lorsque la warfarine est associée à INTELENCE.
ANTIEPILEPTIQUES		
Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne	Non étudiés. Il est attendu une diminution des concentrations plasmatiques de l'étravirine avec la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne.	L'association n'est pas recommandée.
ANTIFONGIQUES		
Fluconazole Itraconazole Kétoconazole Posaconazole Voriconazole	Non étudiés. Le posaconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et le fluconazole est un inhibiteur puissant du CYP2C9; tous deux pourraient augmenter les concentrations plasmatiques de l'étravirine. L'itraconazole et le kétoconazole sont des inhibiteurs puissants ainsi que des substrats du CYP3A4. L'utilisation concomitante d'itraconazole ou de kétoconazole par voie systémique et d'INTELENCE pourrait augmenter les concentrations plasmatiques d'étravirine. Simultanément, les concentrations plasmatiques d'itraconazole ou de kétoconazole pourraient être diminuées par INTELENCE. Le voriconazole est un substrat du CYP2C19 et un inhibiteur du CYP3A4 et du CYP2C. L'utilisation concomitante de voriconazole et d'INTELENCE pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des deux médicaments.	INTELENCE et les antifongiques peuvent être utilisés sans adaptation posologique.
ANTI-MYCOBACTERIENS		
Rifampicine Rifapentine	Non étudiés. Il est attendu que la rifampicine et la rifapentine diminuent les concentrations plasmatiques de l'étravirine. INTELENCE doit être utilisé en association avec un inhibiteur de protéase boosté (IP). La rifampicine est contre-indiquée en association avec des IP boostés.	Association non recommandée.

Rifabutine 300 mg une fois par jour	rifabutine ASC ↓ 0,83 (0,75-0,94) rifabutine C _{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) rifabutine C _{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03) 25-O-désacetyl-rifabutin ASC ↓ 0,83 (0,74-0,92) 25-O-désacetyl-rifabutin C _{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) 25-O-désacetyl-rifabutin C _{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00) étravirine ASC ↓ 0,63 (0,54-0,74) étravirine C _{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) étravirine C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)	L'association d'INTELENCE et de rifabutine doit être utilisée avec précaution en raison du risque de diminution des expositions à l'étravirine et à la rifabutine.
ANTIVIRAUX		
Ribavirine	Non étudié, mais aucune interaction n'est attendue compte-tenu de la voie d'élimination rénale de la ribavirine.	L'association d'INTELENCE et de la ribavirine peut être utilisée sans adaptation posologique.
BENZODIAZEPINES		
Diazepam	Non étudié. Il est attendu que l'étravirine augmente les concentrations plasmatiques du diazepam.	Des alternatives au diazepam doivent être envisagées.
CORTICOSTEROÏDES		
Dexaméthasone (voie systémique)	Non étudié. Il est attendu que le dexaméthasone diminue les concentrations plasmatiques de l'étravirine	Le dexaméthasone par voie systémique doit être utilisée avec précaution ou des alternatives doivent être envisagées, en particulier en cas d'utilisation à long terme.
CONTRACEPTIFS A BASE D' OESTROGENES		
Ethinylestradiol 0,035 mg une fois par jour Noréthindrone 1 mg une fois par jour	éthinyloestradiol ASC ↑ 1,22 (1,13-1,31) éthinyloestradiol C _{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) éthinyloestradiol C _{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) noréthindrone ASC ↔ 0,95 (0,90-0,99) noréthindrone C _{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) noréthindrone C _{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) étravirine ASC ↔ ^a étravirine C _{min} ↔ ^a étravirine C _{max} ↔ ^a	L'association de contraceptifs à base d'oestrogènes et/ou de progestérone et d'INTELENCE peut être utilisée sans adaptation posologique.
PRODUITS A BASE DE PLANTES		
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Non étudié. Il est attendu que le millepertuis diminue les concentrations plasmatiques de l'étravirine.	Association non recommandée.
INHIBITEURS DE LA HMG CO-A REDUCTASE		
Atorvastatine 40 mg une fois par jour	atorvastatine ASC ↓ 0,63 (0,58-0,68) atorvastatine C _{min} NR atorvastatine C _{max} ↓ 1,04 (0,84-1,30) 2-OH-atorvastatine ASC ↑ 1,27 (1,19-1,36) 2-OH-atorvastatine C _{min} NR 2-OH-atorvastatine C _{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) étravirine ASC ↔ 1,02 (0,97-1,07) étravirine C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) étravirine C _{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	L'association d'INTELENCE et d'atorvastatine peut être administrée sans adaptation posologique, cependant, la dose d'atorvastatine devra éventuellement être modifiée en fonction de la réponse clinique.
Fluvastatine Lovastatine Pravastatine Rosuvastatine Simvastatine	Non étudiés. Il n'est pas attendu d'interaction entre la <u>pravastatine</u> et INTELENCE. <u>La lovastatine</u> , la <u>rosuvastatine</u> et la <u>simvastatine</u> sont des substrats du CYP3A4 et leur co-administration avec INTELENCE pourrait diminuer les concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la HMG Co-A réductase. La <u>fluvastatine</u> et la <u>rosuvastatine</u> sont métabolisées par le CYP2C9 et la co-administration avec INTELENCE pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la HMG Co-A réductase.	Il peut être nécessaire d'adapter la dose de ces inhibiteurs de la HMG Co-A réductase.
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS H₂		

Ranitidine 150 mg deux fois par jour	étravirine ASC ↓ 0,86 (0,76-0,97) étravirine C _{min} NR étravirine C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE peut être co-administré avec les antagonistes des récepteurs H ₂ sans adaptation posologique.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus	Non étudiés. Il est attendu que l'étravirine diminue les concentrations plasmatiques de la ciclosporine, du sirolimus ou du tacrolimus.	La co-administration avec des immunosuppresseurs administrés par voie systémique doit se faire avec précaution car les concentrations plasmatiques de la ciclosporine, du sirolimus ou du tacrolimus peuvent être modifiées lorsqu'ils sont co-administrés avec INTELENCE.
ANALGESIQUES NARCOTIQUES		
Méthadone Dose individuelle allant de 60 mg à 130 mg une fois par jour	R(-) méthadone ASC ↔ 1,06 (0,99-1,13) R(-) méthadone C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) R(-) méthadone C _{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) S(+) méthadone ASC ↔ 0,89 (0,82-0,96) S(+) méthadone C _{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) S(+) méthadone C _{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) étravirine ASC ↔ ^a étravirine C _{min} ↔ ^a étravirine C _{max} ↔ ^a	Il n'a pas été nécessaire, sur la base de l'état clinique, de modifier la dose de méthadone pendant ou après la période de co-administration avec INTELENCE.
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTERASE DE TYPE 5 (PDE-5)		
Sildénafil 50 mg dose unique Vardénafil Tadalafil	sildénafil ASC ↓ 0,43 (0,36-0,51) sildénafil C _{min} NR sildénafil C _{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) N-déméthyl-sildénafil ASC ↓ 0,59 (0,52-0,68) N-déméthyl-sildénafil C _{min} NR N-déméthyl-sildénafil C _{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la PDE-5 et d'INTELENCE peut nécessiter une adaptation posologique de l'inhibiteur de la PDE-5 pour obtenir l'effet clinique désiré.
INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS		
Oméprazole 40 mg une fois par jour	étravirine ASC ↑ 1,41 (1,22-1,62) étravirine C _{min} NR étravirine C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	INTELENCE peut être co-administré avec des inhibiteurs de la pompe à protons sans adaptation posologique.
INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS)		
Paroxétine 20 mg une fois par jour	paroxétine ASC ↔ 1,03 (0,90-1,18) paroxétine C _{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) paroxétine C _{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) étravirine ASC ↔ 1,01 (0,93-1,10) étravirine C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) étravirine C _{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE peut être co-administré avec la paroxétine sans adaptation posologique.

^a Comparaison basée sur des données historiques.

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

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas d'étude pertinente et bien contrôlée concernant l'utilisation de l'étravirine chez la femme enceinte. Un passage transplacentaire a été observé chez des rates gravides, mais le passage transplacentaire d'INTELENCE chez la femme enceinte n'est pas connu. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement, et le développement post-natal (voir rubrique 5.3.).

INTELENCE ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel.

Allaitement

Le passage éventuel de l'étravirine dans le lait maternel humain n'est pas connu. Étant donné le risque potentiel de transmission du VIH et les éventuels effets indésirables chez l'enfant nourri au sein, les mères doivent être informées qu'elles ne doivent pas allaiter si elles reçoivent INTELENCE.

Fertilité

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

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

Les effets d'INTELENCE sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Des effets indésirables tels que somnolence et vertiges ont été rapportés chez les patients traités par INTELENCE à des incidences similaires à celles du groupe placebo (voir rubrique 4.8). Il n'est pas prouvé qu'INTELENCE puisse altérer l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines, toutefois, le profil des effets indésirables doit être pris en considération.

4.8 Effets indésirables

L'évaluation de la tolérance est basée sur l'ensemble des données provenant des 1 203 patients ayant participé aux essais de Phase III contrôlés versus placebo, DUET-1 et DUET-2, réalisés chez des patients adultes infectés par le VIH-1 prétraités, dont 599 ont reçu INTELENCE (200 mg deux fois par jour) (voir rubrique 5.1). Pour ces essais compilés, l'exposition médiane des patients du groupe INTELENCE a été de 52,3 semaines.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 10\%$ dans le groupe INTELENCE), tous grades confondus, au cours des essais de Phase III ont été : éruptions cutanées (19,2% dans le groupe INTELENCE versus 10,9% dans le groupe placebo), diarrhée (18,0% dans le groupe INTELENCE versus 23,5% dans le groupe placebo), nausées (14,9% dans le groupe INTELENCE versus 12,7% dans le groupe placebo) et céphalées (10,9% dans le groupe INTELENCE versus 12,7% dans le groupe placebo). Les taux d'arrêt de traitement en raison d'effet indésirable ont été de 7,2% chez les patients recevant INTELENCE et 5,6% chez les patients recevant le placebo. L'effet indésirable ayant le plus fréquemment conduit à un arrêt du traitement a été : éruptions cutanées (2,2% dans le groupe INTELENCE versus 0% dans le groupe placebo).

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

Les effets indésirables d'intensité au moins modérée (\geq grade 2) rapportés chez les patients traités par INTELENCE sont décrits dans le tableau 2 (traitement de base optimisé indiqué par « TBO »). Les anomalies de laboratoire considérées comme des effets indésirables sont décrites dans un paragraphe situé sous le tableau 2. Les effets indésirables sont classés par classe système organe (CSO) et par fréquence. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$). Compte-tenu du nombre de patients inclus dans les essais DUET, les EI rares et très rares n'ont pas pu être répertoriés.

Tableau 2 : Essais DUET-1 et DUET-2		
Classe de systèmes organes (CSO)	Fréquence	EI (INTELENCE + TBO versus Placebo + TBO)
Affections cardiaques	fréquent	infarctus du myocarde (1,3% vs 0,3%)
	peu fréquent	fibrillation auriculaire (0,2% vs 0,2%), angine de poitrine (0,5% vs 0,3%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	fréquent	thrombocytopénie (1,3% vs 1,5%), anémie (4,0% vs 3,8%)
Affections du système nerveux	fréquent	neuropathie périphérique (3,8% vs 2,0%), céphalées (3,0% vs 4,5%)
	peu fréquent	convulsions (0,5% vs 0,7%), syncope (0,3% vs 0,3%), amnésie (0,3% vs 0,5%), tremblements (0,2% vs 0,3%), somnolence (0,7% vs 0,5%), paresthésie (0,7% vs 0,7%), hypoesthésie (0,5% vs 0,2%), hypersomnie (0,2% vs 0%), trouble de l'attention (0,2% vs 0,2%)
Affections oculaires	peu fréquent	vision trouble (0,7% vs 0%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	peu fréquent	vertige (0,2% vs 0,5%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	peu fréquent	bronchospasme (0,2% vs 0%), dyspnée d'effort (0,5% vs 0,5%)
Affections gastro-intestinales	fréquent	reflux gastro-œsophagien (1,8% vs 1,0%), diarrhée (7,0% vs 11,3%), vomissements (2,8% vs 2,8%), nausées (5,2% vs 4,8%), douleurs abdominales (3,5% vs 3,1%), flatulences (1,5% vs 1,0%), gastrite (1,5% vs 1,0%)
	peu fréquent	pancréatite (0,7% vs 0,3%), hématurie (0,2% vs 0%), stomatite (0,2% vs 0,2%), constipation (0,3% vs 0,5%), distension abdominale (0,7% vs 1,0%), sécheresse buccale (0,3% vs 0%), haut le cœur (0,2% vs 0%)
Affections du rein et des voies urinaires	fréquent	insuffisance rénale (2,7% vs 2,0%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	très fréquent	éruption cutanée (10,0% vs 3,5%)
	fréquent	lipohypertrophie (1,0% vs 0,3%), sueurs nocturnes (1,0% vs 1,0%),
	peu fréquent	œdème facial (0,3% vs 0%), hyperhydrose (0,5% vs 0,2%), prurit (0,7% vs 0,5%), sécheresse cutanée (0,3% vs 0,2%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	fréquent	diabète sucré (1,3% vs 0,2%), hyperglycémie (1,5% vs 0,7%), hypercholestérolémie (4,3% vs 3,6%), hypertriglycéridémie (6,3% vs 4,3%), hyperlipidémie (2,5% vs 1,3%)
	peu fréquent	anorexie (0,8% vs 1,5%), dyslipidémie (0,8% vs 0,3%)
Affections vasculaires	fréquent	hypertension (3,2% vs 2,5%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fréquent	fatigue (3,5% vs 4,6%)
	peu fréquent	apathie (0,2% vs 0%)
Affections du système immunitaire	peu fréquent	syndrome de restauration immunitaire (0,2% vs 0,3%), hypersensibilité au médicament (0,8% vs 1,2%)
Troubles hépato-biliaires	peu fréquent	hépatite (0,2% vs 0,3%), stéatose hépatique (0,3% vs 0%), hépatite cytolytique (0,3% vs 0%), hépatomégalie (0,5% vs 0,2%)
Affections des organes de reproduction et du sein	peu fréquent	gynécomastie (0,2% vs 0%)
Affections	fréquent	anxiété (1,7% vs 2,6%), insomnie (2,7% vs 2,8%)

psychiatriques	peu fréquent	état confusionnel (0,2% vs 0,2%), désorientation (0,2% vs 0,3%), cauchemars (0,2% vs 0,2%), troubles du sommeil (0,5% vs 0,5%), nervosité (0,2% vs 0,3%), rêves anormaux (0,2% vs 0,2%)
----------------	--------------	---

Les autres effets indésirables d'une intensité au moins modérée observés au cours des autres essais ont été : lipodystrophie acquise, œdème de Quincke, érythème polymorphe et accident vasculaire hémorragique, chacun ayant été rapporté chez 0,5% des patients au maximum. Un syndrome de Stevens-Johnson a rarement été rapporté (< 0,1%) au cours du développement clinique avec INTELENCE.

Anomalies de laboratoire

Les anomalies de laboratoire observées au cours du traitement (grade 3 ou 4), considérées comme des effets indésirables et rapportées chez $\geq 2\%$ des patients dans le groupe INTELENCE versus le groupe placebo, ont été respectivement : augmentation de l'amylase (8,9% vs. 9,4%), de la créatinine (2,0% vs 1,7%), de la lipase (3,4% vs 2,6%), du cholestérol total (8,1% vs 5,3%), des lipoprotéines de basse densité (LDL) (7,2% vs 6,6%), des triglycérides (9,2% vs 5,8%), du glucose (3,5% vs 2,4%), de l'alanine amino-transférase (ALAT) (3,7% vs 2,0%), de l'aspartate amino-transférase (ASAT) (3,2% vs 2,0%) et une diminution du nombre de neutrophiles (5,0% contre 7,4%) et du taux de globules blancs (2,0% vs 4,3%).

Lipodystrophie

Chez les patients infectés par le VIH, le traitement par association d'antirétroviraux a été associé à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané facial et périphérique, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical (bosse de bison) (voir rubrique 4.4).

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître (syndrome de restauration immunitaire) (voir rubrique 4.4).

Osteonécrose

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque généralement connus, un stade avancé de la maladie ou une exposition à long terme à l'association de traitements antirétroviraux. La fréquence de cet effet n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Informations complémentaires concernant les populations particulières

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

Dans l'analyse compilée DUET-1 et DUET-2, l'incidence des événements hépatiques avait tendance à être plus élevée chez les sujets co-infectés traités par INTELENCE comparativement aux sujets co-infectés du groupe placebo.

INTELENCE doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir aussi rubriques 4.4 et 5.2).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec INTELENCE. Le traitement du surdosage par INTELENCE comporte des mesures générales de surveillance, telles qu'une surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient. Si cela est indiqué, l'élimination de la substance active non absorbée doit être obtenue par vomissement ou lavage gastrique. Du charbon actif peut également être utilisé pour favoriser l'élimination de la substance active non absorbée. L'étravirine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable que la dialyse permette une élimination significative de la substance active.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), code ATC : J05AG04.

Mécanisme d'action

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

Activité antivirale *in vitro*

L'étravirine est active contre le VIH-1 de type sauvage sur des lignées lymphocytaires T et des cellules primaires avec des concentrations efficaces à 50% (CE₅₀) médianes comprises entre 0,9 et 5,5 nM. L'étravirine a démontré une activité antivirale sur des isolats primaires du VIH-1 du groupe M (sous-type A, B, C, D, E, F, G) et du groupe O avec des valeurs de CE₅₀ comprises respectivement entre 0,3 et 1,7 nM d'une part et 11,5 et 21,7 nM d'autre part. Même si l'étravirine démontre *in vitro* une activité sur le VIH-2 de type sauvage avec des valeurs médianes CE₅₀ comprises entre 5,7 et 7,2 µM, en l'absence de données cliniques, il n'est pas recommandé de traiter l'infection par le VIH-2 avec l'étravirine. L'étravirine reste active contre les souches virales VIH-1 résistantes aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et/ou aux inhibiteurs de la protéase. De plus, sur 60% de 6 171 isolats cliniques résistants aux INNTI, la valeur de la CE₅₀ de l'étravirine a été multipliée d'un facteur ≤ 3.

Résistance

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

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

Résistance croisée

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

Expérience clinique

Patients prétraités

Etudes pivots

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

Caractéristiques de l'essai

- Schéma : randomisé (1:1), double aveugle, contrôlé versus placebo.

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

Résumé des résultats d'efficacité

Tableau 3 : Données à 48 semaines DUET-1 et DUET-2 compilées			
	INTELENCE + TBO N=599	Placebo + TBO N=604	Différence entre les traitements (IC 95%)
<i>Caractéristiques à l'inclusion</i>			
ARN du VIH-1 plasmatique (médiane)	4,8 log ₁₀ copies/ml	4,8 log ₁₀ copies/ml	
Taux de CD4 (médiane)	99 x 10 ⁶ cellules/l	109 x 10 ⁶ cellules/l	
<i>Résultats</i>			
Charge virale indétectable confirmée (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) ^a n (%)			
Total	363 (60,6%)	240 (39,7%)	20,9% (15,3%; 26,4%) ^d
<i>De novo</i> ENF	109 (71,2%)	93 (58,5%)	12,8% (2,3%; 23,2%) ^f
Non <i>de novo</i> ENF	254 (57,0%)	147 (33,0%)	23,9% (17,6%; 30,3%) ^f
ARN du VIH-1 < 400 copies/ml ^a n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%) ^d
Variation moyenne de l'ARN du VIH-1 par rapport à l'inclusion (log ₁₀ copies/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c
Variation moyenne du taux de CD4 par rapport à l'inclusion (x 10 ⁶ /l) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Tout évènement classant SIDA et/ou décès n (%)	35(5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-0,9%; -6,9%) ^e

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

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

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

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

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

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

En raison de l'effet significatif de l'ENF sur le traitement, l'analyse principale a été réalisée pour 2 sous- groupes d'ENF (patients réutilisant ou n'utilisant pas l'ENF *versus* patients utilisant l'ENF *de novo*). Les résultats à 48 semaines de l'analyse compilée DUET-1 et DUET-2 ont démontré que le groupe INTELENCE était supérieur au groupe placebo que l'ENF soit utilisé *de novo* (p=0,0199) ou pas (P<0,0001). Les résultats de cette analyse (données à 48 semaines) par sous-groupe d'ENF sont décrits dans le tableau 3.

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

Une analyse en sous-groupe de la réponse virologique (définie par une charge virale ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) à 48 semaines en fonction de la charge virale à l'inclusion et du taux de CD4 à l'inclusion (données compilées DUET) est présentée dans le tableau 4.

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

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

Analyses génotypiques ou phénotypiques à l'inclusion et réponse virologique

Dans DUET-1 et DUET-2, la présence à l'inclusion de 3 mutations ou plus parmi les mutations suivantes : V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A et G190S (mutations associées à une résistance à INTELENCE) a été associée à une diminution de la réponse virologique à INTELENCE (voir tableau 5). Ces mutations individuelles étaient présentes avec d'autres mutations associées à une résistance aux INNTI. La mutation V179F n'était jamais présente sans Y181C.

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

Nombre de mutations INTELENCE à l'inclusion *	Groupes étravirine N=549	
	Ayant réutilisé/n'ayant pas utilisé ENF	<i>De novo</i> ENF
Réponse globale	63,3% (254/401)	78,4% (109/139)
0	74,1% (117/158)	91,3% (42/46)
1	61,3% (73/119)	80,4% (41/51)

2	64,1% (41/64)	66,7% (18/27)
≥ 3	38,3% (23/60)	53,3% (8/15)
	Groupes placebo N=569	
Réponse globale	37,1% (147/396)	64,1% (93/145)

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

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

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

Les données des essais DUET suggèrent que la valeur du facteur dont est multipliée la CE_{50} à l'inclusion de l'étravirine, également appelé fold change (FC), était un facteur prédictif de la réponse virologique, avec des réponses graduellement décroissantes observées au dessus d'un $FC = 3$ et d'un $FC = 13$.

La détermination de ces FC repose sur la population de patients inclus dans les études DUET-1 et DUET-2 et ces FC ne peuvent être considérés comme les seuils définitifs de sensibilité clinique pour INTELENCE.

Comparaison exploratoire versus un inhibiteur de protéase chez des patients naïfs d'inhibiteur de protéase (essai TMC125-C227)

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

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

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

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires apportées par ce produit sont attendues. L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament chaque année et si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

Une forme intraveineuse de l'étravirine n'étant pas disponible, la biodisponibilité absolue de l'étravirine est inconnue. Après administration orale avec prise de nourriture, la concentration plasmatique maximale de l'étravirine est généralement atteinte dans les 4 heures.

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

Effet de la nourriture sur l'absorption

L'exposition systémique (ASC) à l'étravirine a été diminuée d'environ 50% lorsqu'INTELENCE était pris à jeun, comparativement à l'administration après un repas. En conséquence, INTELENCE doit être pris après un repas.

Distribution

L'étravirine est liée à environ 99,9% aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine (99,6%) et à l' α 1-glycoprotéine acide (97,66% à 99,02%) *in vitro*. La distribution de l'étravirine dans des compartiments autres que plasmatique (liquide céphalo-rachidien, sécrétions du système génital) n'a pas été évaluée chez l'Homme.

Métabolisme

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

Élimination

Après administration d'une dose de ^{14}C -étravirine radiomarquée, respectivement 93,7% et 1,2% de la dose administrée de ^{14}C -étravirine ont été éliminés dans les fécès et dans les urines. L'étravirine non modifiée représentait de 81,2% à 86,4% de la dose administrée retrouvée dans les fécès. L'étravirine non modifiée retrouvée dans les fécès est probablement de l'étravirine non absorbée. Aucune trace d'étravirine non modifiée n'a été retrouvée dans l'urine. La demi-vie d'élimination de l'étravirine a été d'environ 30 à 40 heures.

Populations particulières

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'étravirine dans la population pédiatrique sont en cours d'étude. Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour recommander une posologie (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

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

Sexe

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

Race

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

Insuffisance hépatique

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

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

Co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou par celui de l'hépatite C

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

Insuffisance rénale

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

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études de toxicologie chez l'animal ont été conduites avec l'étravirine chez la souris, le rat, le lapin et le chien. Chez la souris, les organes cibles clés identifiés ont été le foie et le système de coagulation. Une cardiomyopathie hémorragique n'a été observée que chez la souris mâle et a été considérée comme secondaire à une coagulopathie sévère liée à la voie de la vitamine K. Chez le rat, les organes cibles clés identifiés ont été le foie, la thyroïde et le système de coagulation. L'exposition chez la souris a été équivalente à l'exposition chez l'Homme, tandis que chez le rat, elle était inférieure à celle observée à la dose recommandée chez l'Homme. Chez le chien, des modifications au niveau du foie et de la vésicule biliaire ont été observées à des expositions environ 8 fois supérieures à l'exposition observée chez l'Homme à la dose recommandée (200 mg deux fois par jour).

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hypromellose
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre

Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Lactose monohydraté

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité. Ne pas enlever les sachets dessiccants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en plastique en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 120 comprimés et 3 sachets dessiccants, avec fermeture de sécurité pour les enfants en polypropylène (PP).

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/468/001

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

28 août 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**
- C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE
TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
IT-04010 Borgo San Michele
Latina
Italie

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet

• AUTRES CONDITIONS

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 4 (datée du 8 mai 2008) et présentée dans le module 1.8.1 de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, est en place et opérationnel avant et pendant la commercialisation du produit.

Plan de gestion du risque

Le titulaire de l'AMM s'engage à réaliser les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires détaillées dans le Plan de Pharmacovigilance, tel qu'approuvé dans la version 2.0 (datée du 26 janvier 2009) du Plan de Gestion des Risques (PGR) et présenté dans le module 1.8.2 de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché et dans toutes les mises à jour ultérieures du PGR approuvées par le CHMP.

Conformément aux recommandations du CHMP sur les systèmes de gestion des risques pour les médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

Par ailleurs, un PGR actualisé doit être soumis

- Si de nouvelles informations reçues sont susceptibles d'avoir des conséquences sur le profil de sécurité d'emploi (Safety Specifications), le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques
- Dans les 60 jours si une étape clé est franchie (pharmacovigilance ou minimisation des risques)
- Sur demande de l'EMA

C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme le programme d'études suivant, selon le calendrier indiqué, dont les résultats serviront de base pour la réévaluation annuelle du rapport bénéfice/risque.

Domaine	Description	Echéance
Clinique	<p>Le demandeur s'engage à conduire une étude visant à confirmer que les résultats obtenus dans les deux essais pivots (DUET-1 et DUET-2) peuvent être extrapolés à l'utilisation de l'étravirine en association avec des inhibiteurs de protéases (IP) boostés autres que darunavir/ritonavir. Pour atteindre cet objectif, une étude clinique suffisamment puissante pour permettre une comparaison statistique valide entre l'association étravirine + IP boosté autre que darunavir/ritonavir et une trithérapie classique. Le schéma devra inclure en critère d'inclusion une résistance aux INNTI, ainsi que des conduites individuelles d'arrêt lors de non réponse et lors d'échec au traitement. Un DSMB doit être mis en place.</p> <p>Le demandeur devra fournir le projet de protocole d'étude au CHMP pour accord avant le démarrage de l'étude. Le demandeur devra fournir des mises à jour régulières de l'avancement de l'étude dans le cadre des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR).</p> <p>Le rapport d'étude final devra être déposé pour évaluer si l'objectif de l'étude est atteint. Le RCP et la notice devront être actualisés en fonction des résultats de l'étude.</p>	<p>31 août 2008 (projet de protocole)</p> <p>30 juin 2012 (Rapport d'étude clinique final)</p>

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE EN CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INTELENCE 100 mg comprimés
étravirine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé contient 100 mg d'étravirine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

120 comprimés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.
Ne pas enlever les sachets dessiccants.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/468/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

intenance 100 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INTELENCE 100 mg comprimés
étravirine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé contient 100 mg d'étravirine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

120 comprimés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/468/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

INTELENCE 100 mg comprimés étravirine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce qu'INTELENCE et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre INTELENCE
3. Comment prendre INTELENCE
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver INTELENCE
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QU'INTELENCE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

INTELENCE est un médicament utilisé dans le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Il appartient à la classe des médicaments anti-VIH appelés inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). INTELENCE agit en réduisant la quantité de virus VIH dans votre corps. Ceci améliorera votre système immunitaire et diminuera le risque de développer des maladies liées à l'infection par le VIH.

INTELENCE est utilisé en association avec d'autres médicaments anti-VIH pour le traitement des adultes infectés par le VIH et qui ont déjà utilisé d'autres médicaments anti-VIH.

Votre médecin déterminera avec vous l'association de médicaments la plus adaptée à votre cas.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE INTELENCE

Ne prenez jamais INTELENCE

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'étravirine ou à l'un des autres composants contenus dans INTELENCE.
Ces autres composants sont listés à la rubrique 6.

Faites attention avec INTELENCE

INTELENCE ne guérit pas l'infection par le VIH. Il fait partie d'un traitement qui permet de diminuer la quantité de virus dans le sang. INTELENCE ne réduit pas le risque de transmission du VIH par contact sexuel ou par contamination sanguine. Par conséquent, vous devez continuer à prendre des précautions adaptées (un préservatif ou toute autre méthode de protection) afin de réduire le risque de contact sexuel avec tout liquide biologique tel que le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang.

Les personnes qui prennent INTELENCE peuvent continuer à développer des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH. Vous devez être suivi régulièrement par votre médecin.

INTELENCE ne doit pas être utilisé par des enfants ou des adolescents étant donné qu'il n'a pas été suffisamment étudié chez les patients âgés de moins de 18 ans.

INTELENCE n'a été utilisé que chez un nombre limité de patients âgés de 65 ans ou plus. Si vous appartenez à cette tranche d'âge, veuillez discuter avec votre médecin de l'utilisation d'INTELENCE.

Informez votre médecin de votre situation

Vérifiez les points suivants et informez votre médecin si l'un d'entre eux vous concerne.

- Informez votre médecin si vous développez une **éruption cutanée**. Si une éruption cutanée survient, elle apparaît généralement rapidement après le début du traitement anti-VIH par INTELENCE et disparaît souvent en 1 à 2 semaines, même lorsque le médicament continue à être pris. Il arrive parfois que l'éruption cutanée devienne sévère. Veuillez prendre contact avec votre médecin si l'éruption s'aggrave au fil du temps.
- Informez votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes de **foie**, y compris une hépatite B et/ou C. Votre médecin évaluera la sévérité de votre maladie du foie avant de décider si vous pouvez prendre INTELENCE.
- Prévenez votre médecin si vous constatez des **changements au niveau de la silhouette ou de la masse grasse de votre corps**. Une augmentation, une diminution ou une redistribution de la graisse corporelle peuvent survenir chez les patients traités par une association de plusieurs médicaments anti-VIH.
- Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez des **symptômes d'infections**. Chez certains patients présentant un stade avancé d'infection par le VIH et des antécédents d'infection opportuniste, des signes et symptômes d'inflammation provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire de l'organisme, lui permettant de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptôme apparent.

Prise d'autres médicaments

INTELENCE peut interagir avec d'autres médicaments. Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin.

Dans la plupart des cas, INTELENCE peut être associé à d'autres médicaments anti-VIH appartenant à une autre classe. Toutefois, certaines associations ne sont pas recommandées. Dans d'autres cas, une surveillance accrue et/ou une modification de la dose du médicament peut être nécessaire. Par conséquent, vous devez toujours indiquer à votre médecin quels autres médicaments anti-VIH vous prenez. De plus, il est important que vous lisiez attentivement les notices fournies avec ces médicaments. Suivez attentivement les instructions de votre médecin quant aux médicaments qui peuvent être associés.

Il n'est pas recommandé d'associer INTELENCE avec l'un des médicaments suivants :

- tipranavir/ritonavir (médicaments anti-VIH)
- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne (médicaments pour prévenir les crises convulsives)
- rifampicine, car elle est contre-indiquée avec les inhibiteurs de protéase boostés, et rifapentine (médicaments pour le traitement de certaines infections telles que la tuberculose)
- produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) (plante utilisée contre la dépression).

Si vous prenez l'un de ces médicaments, demandez l'avis de votre médecin.

Les effets d'INTELENCE ou d'autres médicaments peuvent être influencés par la prise d'INTELENCE avec l'un des médicaments suivants. Informez votre médecin si vous prenez :

- amiodarone, bépridil, digoxine, disopyramide, flécaïnide, lidocaïne, mexilétine, propafénone et quinidine (médicaments traitant certains troubles cardiaques, par exemple un rythme cardiaque anormal)
- warfarine (médicament utilisé pour réduire les caillots du sang). Votre médecin vous demandera de faire une analyse de sang.
- fluconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole (médicaments pour le traitement des infections fongiques)
- clarithromycine, rifabutine (antibiotiques)

- diazépam (médicament destiné à traiter les troubles du sommeil et/ou l'anxiété)
- dexaméthasone (un corticostéroïde utilisé dans de nombreuses situations telles que l'inflammation et les réactions allergiques)
- atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, rosuvastatine, simvastatine (médicaments destinés à diminuer le taux de cholestérol)
- ciclosporine, sirolimus, tacrolimus (immunosuppresseurs)
- sildénafil, vardénafil, tadalafil (médicaments contre les troubles de l'érection).

Aliments et boissons

Il est important que vous preniez INTELENCE après un repas. Si vous prenez INTELENCE alors que vous êtes à jeun, seule la moitié de la quantité d'INTELENCE est absorbée. Pour plus d'informations voir la rubrique 3 « COMMENT PRENDRE INTELENCE ».

Grossesse et allaitement

Prévenez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte. Les femmes enceintes ne doivent pas prendre INTELENCE sauf indication spécifique de votre médecin.

Les mères infectées par le VIH ne doivent pas allaiter leur enfant en raison du risque d'infection du bébé par le VIH.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets d'INTELENCE sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, vous ne devez pas conduire de véhicule ou utiliser des machines si vous vous sentez somnolent ou si vous êtes pris de vertiges après avoir pris vos médicaments.

Informations importantes concernant certains composants d'INTELENCE

Les comprimés d'INTELENCE contiennent du lactose. Si votre médecin vous a informé que vous aviez une intolérance à certains sucres (lactose), contactez-le avant de prendre ce médicament.

Problèmes osseux

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, entre autres, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur et des douleurs des articulations (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

3. COMMENT PRENDRE INTELENCE

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

Instructions pour une bonne utilisation

La dose habituelle d'INTELENCE est de deux comprimés deux fois par jour.

Le matin, prenez deux comprimés de 100 milligrammes d'INTELENCE après un repas.

Le soir, prenez deux comprimés de 100 milligrammes d'INTELENCE après un repas.

Il est important que vous preniez INTELENCE après un repas. Si vous prenez INTELENCE alors que vous êtes à jeun, seule la moitié de la quantité d'INTELENCE sera absorbée. Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau. Ne mâchez pas les comprimés. Si vous ne pouvez pas avaler les comprimés d'INTELENCE entiers, vous pouvez mettre les comprimés dans un verre d'eau. Bien mélanger jusqu'à ce que l'eau soit d'aspect laiteux, puis la boire immédiatement. Rincez le verre avec de l'eau plusieurs fois, et avalez à chaque fois complètement l'eau de rinçage pour être sûr de prendre la totalité de la dose.

Ouverture du bouchon de sécurité pour les enfants



Le flacon en plastique est muni d'un bouchon de sécurité pour les enfants et doit être ouvert de la manière suivante :

- Appuyez sur le bouchon à vis en plastique tout en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
- Retirez le bouchon dévissé.

Si vous avez pris plus d'INTELENCE que vous n'auriez dû
Contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre INTELENCE

Si vous constatez l'oubli **dans les 6 heures qui suivent l'heure habituelle de prise d'INTELENCE**, prenez le comprimé dès que possible. Prenez toujours les comprimés après un repas. Puis prenez la dose suivante comme d'habitude. Si vous constatez l'oubli **plus de 6 heures après l'heure habituelle**, alors sautez cette prise et prenez les doses suivantes comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser une dose que vous avez oubliée de prendre.

N'arrêtez pas de prendre INTELENCE sans en parler préalablement à votre médecin

Le traitement du VIH peut accroître votre sensation de bien-être. Même si vous vous sentez mieux, n'arrêtez pas de prendre INTELENCE ou vos autres médicaments anti-VIH. Ceci peut augmenter le risque de développement de résistance du virus. Parlez-en d'abord à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, INTELENCE peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tous les patients.

La fréquence des effets indésirables éventuels décrits ci-dessous est définie en utilisant la convention suivante :

- très fréquent : survenant chez plus d'un patient sur 10
- fréquent : survenant chez 1 à 10 patients sur 100
- peu fréquent : survenant chez 1 à 10 patients sur 1 000
- rare : survenant chez 1 à 10 patients sur 10 000
- très rare : survenant chez moins d'1 patient sur 10 000
- inconnue : fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles.

Effets indésirables très fréquents

- éruption cutanée. L'éruption cutanée est généralement légère à modérée. Une éruption cutanée peut également être un symptôme d'une situation grave mais rare (éruption avec vésicules typiquement sur les lèvres, la bouche et les yeux, quelquefois avec décollement de la peau). Il est donc important que vous contactiez votre médecin si vous développez une éruption cutanée. Votre médecin vous conseillera sur la prise en charge de vos symptômes et vous indiquera si INTELENCE doit être arrêté.

Effets indésirables fréquents

- modifications de certaines valeurs de votre formule sanguine (numération des cellules ou valeurs biologiques). Celles-ci peuvent être observées dans les résultats de vos prises de sang. Votre médecin vous les expliquera. Exemples : faible nombre de globules rouges sanguins, faible nombre de plaquettes sanguines, taux élevé ou anormal de graisses dans le sang, taux de cholestérol élevé, taux de sucre élevé.
- maux de tête, picotements ou douleur dans les mains ou les pieds, engourdissement, fatigue, insomnie, anxiété
- diarrhée, nausées, vomissements, brûlures d'estomac, douleurs abdominales, inflammation de l'estomac, flatulences
- insuffisance rénale, hypertension, crise cardiaque, diabète

- accumulation de graisse, sueurs nocturnes

Effets indésirables peu fréquents

- angine de poitrine, rythme cardiaque irrégulier
- perte de sensibilité de la peau, somnolence, tremblements, perte de connaissance, engourdissement, pertes de mémoire, crises convulsives, accident vasculaire cérébral, trouble de l'attention
- vue trouble, sensation de vertiges, apathie
- respiration difficile
- sécheresse buccale, inflammation buccale, haut le coeur, constipation, distension de l'abdomen, inflammation du pancréas, vomissement de sang, perte de l'appétit
- transpiration excessive, démangeaisons, peau sèche, gonflement du visage et/ou de la gorge
- réactions allergiques (hypersensibilité), symptômes d'infection (par exemple gonflement des ganglions lymphatiques et fièvre)
- problèmes au foie tels que hépatite
- gonflement des seins chez les hommes
- troubles du sommeil, rêves anormaux, confusion, désorientation, nervosité
- modifications du corps associées à une redistribution des graisses.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez-en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER INTELENCE

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

Ne pas utiliser INTELENCE après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le flacon après la mention « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les comprimés d'INTELENCE doivent être conservés dans le flacon d'origine. Conservez le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité. Le flacon contient 3 petits sachets (dessicants) pour garder les comprimés secs. Ces sachets doivent toujours rester dans le flacon et ne doivent pas être mangés. Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient INTELENCE

- La substance active est l'étravirine. Chaque comprimé contient 100 mg d'étravirine.
- Les autres excipients sont : hypromellose, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et lactose monohydraté.

Qu'est-ce qu'INTELENCE et contenu de l'emballage extérieur

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

Un flacon en plastique contenant 120 comprimés et 3 sachets pour garder les comprimés secs.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04010 Borgo San Michele, Latina, Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

TIBOTEC, een divisie van, une division de, eine Division der JANSSEN-CILAG NV/SA
Roderveldlaan 1
B-2600 Berchem
Tél/Tel: +32 3 280 54 11

Luxembourg/Luxemburg

TIBOTEC, une division de, eine Division der JANSSEN-CILAG NV/SA
Roderveldlaan 1
B-2600 Berchem
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 280 54 11

България

Представителство на TIBOTEC, дивизия на Johnson & Johnson, d.o.o.
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1715
Тел.: +359 2 489 94 00

Magyarország

TIBOTEC, a JANSSEN-CILAG Kft. divíziója
H-2045 Törökbálint, Tó Park
Tel: +36 23 513 800

Česká republika

TIBOTEC, divize JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 222

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Hal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Danmark

TIBOTEC, en division af JANSSEN-CILAG A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Nederland

TIBOTEC, een divisie van JANSSEN-CILAG B.V.
Postbus 90240
NL-5000 LT Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Norge

TIBOTEC, en divisjon av JANSSEN-CILAG AS
Drammensveien 288
N-0283 Oslo
Tlf: +47 24 12 65 00

Eesti

TIBOTEC, JANSSEN-CILAG Polska Sp z o.o.
Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Österreich

TIBOTEC, eine Division von JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Pfarrgasse 75
A-1232 Wien
Tel: +43 1 610 300

Ελλάδα

TIBOTEC, τμήμα της JANSSEN-CILAG
Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 61 40 061

Polska

TIBOTEC, oddział JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.
ul. Hżdecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel: +48 22 237 60 00

España

JANSSEN-CILAG, S.A. división TIBOTEC
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
Campo de las Naciones
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

TIBOTEC, une division de JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 44 44

Ireland

TIBOTEC, a division of JANSSEN-CILAG Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Ísland

TIBOTEC, deild hjá JANSSEN-CILAG
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

TIBOTEC, una divisione di JANSSEN-CILAG
SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
7 Ανδροκλέους
CY-1060 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

TIBOTEC, JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.
filiāle Latvijā
Matrožu iela 15
LV-1048, Rīga
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Portugal

TIBOTEC, uma divisão da JANSSEN-CILAG
FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

TIBOTEC, subsidiară a Janssen-Cilag, Johnson &
Johnson d.o.o.
Strada Tipografilor nr. 11-15, Clădirea S-Park,
corp A2, etaj 5
013714 București
Tel: +40 21 2 071 800

Slovenija

TIBOTEC za Janssen-Cilag, del
Johnson&Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

TIBOTEC, divízia Johnson & Johnson s.r.o.
Plynárenská 7/B
SK-824 78 Bratislava
Tel: +421 233 552 600

Suomi/Finland

TIBOTEC
JANSSEN-CILAG OY
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

TIBOTEC, en division inom JANSSEN-CILAG
AB
Box 7073
S-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

TIBOTEC, a division of JANSSEN-CILAG Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.