

Juin 2009

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique INTELENCE® - Tibotec /division de Janssen-Cilag

Dénomination

INTELENCE 100 mg, comprimé

Substance active

Etravirine

Statut d'enregistrement

Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : France/Portugal)

AMM : 28 août 2008

Date de Commercialisation en France : 29 septembre 2008

Indications, mode d'administration et posologie

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.

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 incluant darunavir/ritonavir.

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

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.

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.

INTELENCE® doit être associé de façon optimale à d'autres antirétroviraux qui sont actifs sur le virus du patients, pour prévenir le risque d'émergence de mutations de résistance.

INTELENCE® n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents et chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) du fait de données insuffisantes.

L'information disponible concernant l'utilisation d'INTELENCE® chez les patients de plus de 65 ans ou les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh classe A ou B) est limitée, aussi des précautions doivent être prises chez les patients de plus de 65 ans et chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B).

Il n'existe pas d'étude pertinente et bien contrôlée concernant l'utilisation de l'étravirine chez la femme enceinte. 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. INTELENCE® ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel.

Le passage éventuel de l'étravirine dans le lait maternel humain n'est pas connu. Les mères doivent être informées qu'elles ne doivent pas allaiter si elles reçoivent INTELENCE®.

INTELENCE® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Profil de sécurité d'emploi

L'évaluation de la sécurité d'emploi est basée sur l'ensemble des données provenant des 1 203 patients ayant participé aux essais de Phase III contrôlés versus placebo dont 599 ont reçu INTELENCE® (200 mg deux fois par jour). Pour ces essais, l'exposition médiane des patients à INTELENCE® a été de 52,3 semaines.

Les effets indésirables 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% versus 23,5 %) et nausées (14,9% versus 12,7 %). 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).

Le principal risque identifié lié à l'utilisation d'INTELENCE® est la survenue de réactions cutanées, dont certaines formes sévères ont été rapportées. 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 éruptions cutanées ont été le plus souvent légères à modérées, survenant principalement au cours de la deuxième semaine de traitement, et ont été peu fréquentes après la quatrième semaine. Dans la plupart des cas, ces réactions régressaient et disparaissaient généralement en 1 à 2 semaines avec la poursuite du traitement. L'incidence des éruptions cutanées a été plus élevée chez les femmes que chez les hommes dans le groupe INTELENCE®. 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.

D'autres risques potentiels doivent être surveillés dans le cadre du Plan de gestion des risques:

- toxicité hépatique
- pancréatite
- hyperlipidémie
- événements coronariens
- développement de résistance.

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

Le PGR européen, en complément des activités habituelles de pharmacovigilance, comprend :

1/ la participation à l'étude européenne Regiscar dans l'objectif de surveiller et caractériser les réactions cutanées sévères survenant chez les patients traités par INTELENCE®.

2/ la participation au registre US des grossesses sous traitement antirétroviral

3/ la participation à la cohorte D.A.D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) pour la surveillance des lipides sanguins et des événements coronariens

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise d'Intelence® doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.fr, ou dans le Dictionnaire Vidal).

Lien avec le RCP :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/intelence/H-900-PI-fr.pdf>

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/intelence/H-900-en6.pdf>

Ont participé à la rédaction de cette fiche :
JP Fagot/ V Bacquet/ V Hernando (Afssaps)