



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Interacciones medicamentosas de etravirina

Vicente Estrada Pérez*, Clara Sánchez-Parra y Sergio Serrano Villar

Unidad de Enfermedades Infecciosas/VIH, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Palabras clave:
Etravirina
Interacciones

RESUMEN

Etravirina (ETR) es un fármaco perteneciente a la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN), con actividad antiviral en situaciones de resistencia a los ITINAN de primera generación. Las interacciones farmacológicas producidas por ETR se deben a su efecto dual sobre el sistema CYP450. Es inductor de la actividad de CYP3A4 e inhibidor de la de CYP2C9 y CYP2C19. ETR presenta escasas interacciones farmacológicas clínicamente significativas, entre las que destacan los inhibidores de la proteasa sin potenciar, los ITINAN efavirenz y nevirapina, ritonavir a dosis plena y tipranavir/ritonavir. La interacción con fosamprenavir/ritonavir no es clínicamente significativa, aunque hay una escasa variación de sus valores plasmáticos al administrarse de manera conjunta con ETR. No presenta interacciones con darunavir/ritonavir.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Etravirine drug interactions

ABSTRACT

Etravirine (ETR) belongs to the family of non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), with antiviral activity in patients with resistance to first-generation NNRTIs. The drug interactions caused by ETR are due to its dual effect on the CYP450 system. ETR acts as an inducer of CYP3A4 and inhibitor of CYP2C9 and CYP2C19. This drug shows few clinically significant drug interactions, the most important of which involve the unboosted protease inhibitors, the NNRTIs efavirenz and nevirapine, full-dose ritonavir and tipranavir/ritonavir. Interaction with fosamprenavir/ritonavir is not clinically significant, although their plasma levels vary slightly when used in combination with ETR. ETR shows no interactions with darunavir/ritonavir.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:
Etravirine
Drug interactions

Introducción

Etravirina (ETR) es un nuevo fármaco perteneciente a la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN)¹. Su característica fundamental es la de poseer actividad antiviral en situaciones de resistencia a los 2 fármacos de su clase, efavirenz (EFV) y nevirapina (NVP).

Datos esenciales de la farmacocinética de etravirina

La vida media plasmática tras la administración de una dosis estándar es de 41 h. En voluntarios sanos la concentración mínima (C_{min}) media tras la dosis de 200 mg 2 veces al día es de 296,7 (desviación estándar: 377,5) ng/ml. La unión a las proteínas plasmáticas

es del 99,9%². El aclaramiento renal es < 1,2%, por lo que no es esperable una modificación del aclaramiento en pacientes con insuficiencia renal. No se requiere ajuste de dosis en presencia de enfermedad hepática moderada (*Child-Pugh* clase A o B), no habiéndose estudiado su metabolismo en pacientes con enfermedad avanzada.

Los experimentos llevados a cabo en estudios en microsomas hepáticos muestran que ETR se metaboliza por vía oxidativa, fundamentalmente a través del citocromo P450 (CYP450), en especial por la acción de las enzimas CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19. Otra vía metabólica menor es la glucuronidación por la acción de la enzima uridín difosfato glucuroniltransferasa. En estudios en voluntarios sanos tras la administración de 800 mg de ETR, se ha comprobado que la metabolización predominante sucede a través de metil hidroxilación por medio del sistema del citocromo P450, y que los metabolitos resultantes presentan un proceso de glucuronidación. Tras la administración de 1 dosis única de ETR, la mayor parte del fármaco se encuentra sin cambios en plasma, mientras que los metabolitos representan entre el 15-50% de la concentración del fármaco³.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vestrada.hcsc@salud.madrid.org (V. Estrada Pérez).

Tabla 1
Resumen de las interacciones de etravirina

Combinación	Antirretrovirales	Otros fármacos
Que no precisa ajuste de dosis	Darunavir/r	Omeprazol
	Lopinavir/r	Ranitidina
	Saquinavir/r	Metadona
	Atazanavir/r	Rifabutina
	Tenofovir	Claritromicina
	Didanosina	Anticonceptivos orales
	Raltegravir	Atorvastatina
	Enfuvirtida	Paroxetina
Precisan ajuste de dosis de alguno de los fármacos	Fosamprenavir/r (podría ser necesario reducir sus dosis)	Sildenafil (podría ser necesario aumentar su dosis)
	Maraviroc	
No recomendado	Efavirenz, nevirapina	
	Tipranavir/r	
	Inhibidores de proteasa sin potenciar	

Con respecto a la eliminación del fármaco, tras la administración de ETR marcada con C¹⁴, se recuperó el 93,7 y el 1,2% de la dosis administrada de C¹⁴-ETR en las heces y la orina, respectivamente. ETR intacta constituyó del 81,2 al 86,4% de la dosis administrada recuperada en las heces. La semivida de eliminación terminal de ETR fue de 30-40 h, aproximadamente.

Papel del citocromo P450 en el metabolismo de etravirina

ETR ejerce un efecto dual sobre el sistema CYP450⁴. Es inductor de la actividad de CYP3A4 e inhibidor de la de CYP2C9 y CYP2C19. Los medicamentos que inducen estas enzimas pueden aumentar el aclaramiento de ETR, lo que reduce su concentración plasmática. La administración conjunta de ETR y medicamentos que inhiben las enzimas CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19 puede disminuir el aclaramiento de ETR y, por consiguiente, incrementar su concentración plasmática.

Las principales interacciones de ETR se exponen resumidas en la tabla 1.

Interacciones de etravirina con inhibidores de la transcriptasa inversa

Análogos de nucleósidos y nucleótidos. Se han estudiado las interacciones de ETR con didanosina (ddI) y tenofovir (TDF). Con respecto a ddI, no se modifican los valores plasmáticos de éste, y en cuanto a ETR, aumenta la exposición (área bajo la curva [AUC]) a ésta un 11%, lo que no se considera clínicamente significativo⁵. La administración conjunta con TDF se asocia con una reducción del AUC de ETR del 15% y un aumento del AUC de TDF del 19%⁶.

Inhibidores no análogos de nucleósidos. Los valores plasmáticos de ETR se reducen en un 41% al coadministrarla con EFV, y un 55% con NVP. No se ha estudiado el efecto de la ETR sobre ambos fármacos, pero se anticipa una reducción de sus valores. Se recomienda no administrar EFV ni NVP junto con ETR⁷.

Interacciones de etravirina con inhibidores de la proteasa sin potenciar

Es desaconsejable la administración conjunta de ETR con inhibidores de la proteasa (IP) no potenciados, ya que se produce una disminución notable de los valores de éstos. Este hecho se ha observado con indinavir y saquinavir⁸. Por el contrario, la utilización conjunta de ETR y nelfinavir (NFV) aumenta los valores plasmáticos de NFV, por lo que, por una razón diferente, su utilización simultánea no es

recomendable. En el caso de atazanavir (ATV) sin potenciar, sus valores plasmáticos se reducen de manera significativa, por lo que la administración conjunta debe evitarse⁹.

Interacciones de etravirina con inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir

La interacción más importante es la observada entre ETR y tipranavir/ritonavir (r), ya que se observa una disminución de los valores de ETR de suficiente nivel como para poseer relevancia clínica¹⁰. Por tanto, la asociación de ambos debe evitarse (fig. 1).

La administración conjunta de ATV/r y ETR provoca una disminución de la exposición a ATV y un aumento de la de ETR, pero sin significación clínica¹¹, por lo que su uso simultáneo no obliga a modificar las dosis de ninguno de los 2.

La administración conjunta de ETR y fosamprenavir (fosAPV)/r provoca un aumento de los valores plasmáticos (AUC) de amprenavir en un 69%, un 62% la concentración máxima (C_{max}) y un 55% la C_{min}¹¹ (fig. 2), por lo que podría considerarse la modificación de la dosis, si bien no se ha recomendado formalmente una variación de las dosis de fosAPV/r. En este caso, podría considerarse la monitorización de los valores de APV y valorar el ajuste de dosis basado en esta información.

No se observan cambios clínicamente significativos en la exposición a lopinavir/r^{12,13} en presencia de ETR, por lo que su uso en combinación no precisa de un ajuste de las dosis de ninguno de ellos.

La asociación con darunavir (DRV)/r es particularmente interesante porque está refrendada por los datos clínicos procedentes de los estudios DUET^{14,15}. Los estudios de farmacocinética llevados a cabo en voluntarios sanos recomiendan que no se modifiquen las dosis de ambos fármacos cuando se usan en combinación¹⁶. ETR no modifica los valores plasmáticos de DRV; la administración de ETR 100 mg/12 h junto con DRV/r 600/100 mg cada 12 h reduce los valores de ETR en un 38%, mientras que al usar la dosis estándar de 200 mg/12 h los valores de ETR se incrementan un 80%. La administración de ambos fármacos en dosificación cada día (qd) es una opción interesante, ya que la farmacocinética de ambos es suficientemente larga como para poder asegurar unos valores plasmáticos adecuados con esta posología. Se ha comprobado que la utilización de DRV/r 800/100 mg junto con ETR 400 mg y TDF/emtricitabina qd no modifica los valores plasmáticos de DRV ni de ETR, por lo que queda demostrado que la administración conjunta de DRV/r y ETR qd puede realizarse sin modificación de los valores plasmáticos de ambos fármacos¹⁷ (fig. 3).

Interacciones de etravirina con otros antirretrovirales (maraviroc, raltegravir y elvitegravir)

La administración simultánea de ETR y maraviroc (MVC) provoca una disminución de la exposición a MVC (disminución de la C_{min} del 29%, de la C_{max} del 60% y del AUC del 53%), mientras que los valores de ETR no se modifican¹⁸. Si se utiliza MVC y ETR junto con IP/r, predomina el efecto del IP/r y se recomienda reducir la dosis a 150 mg/12 h. Si, por el contrario, se usa ETR y MVC sin estar acompañado por un IP/r, la dosis aconsejable de MVC es 600 mg cada 12 h.

Cuando se administran conjuntamente ETR y raltegravir (RAL) se observa una disminución de los valores de RAL. En concreto, la C_{min} se reduce en un 34% y la exposición a RAL (AUC) un 10%. En pacientes en un régimen de multifracaso tratados con RAL y ETR se comprobó la presencia de valores infraterapéuticos de RAL¹⁹. En otros estudios de farmacocinética llevados a cabo en voluntarios sanos, las variaciones de la exposición a RAL fueron de mucha menor importancia²⁰, y en otra serie de pacientes procedentes de la cohorte Aquitaine ANRS C03 no se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de RAL en combinación o no con ETR²¹. En este escenario, sería ideal disponer de valores plasmáticos de RAL para ase-

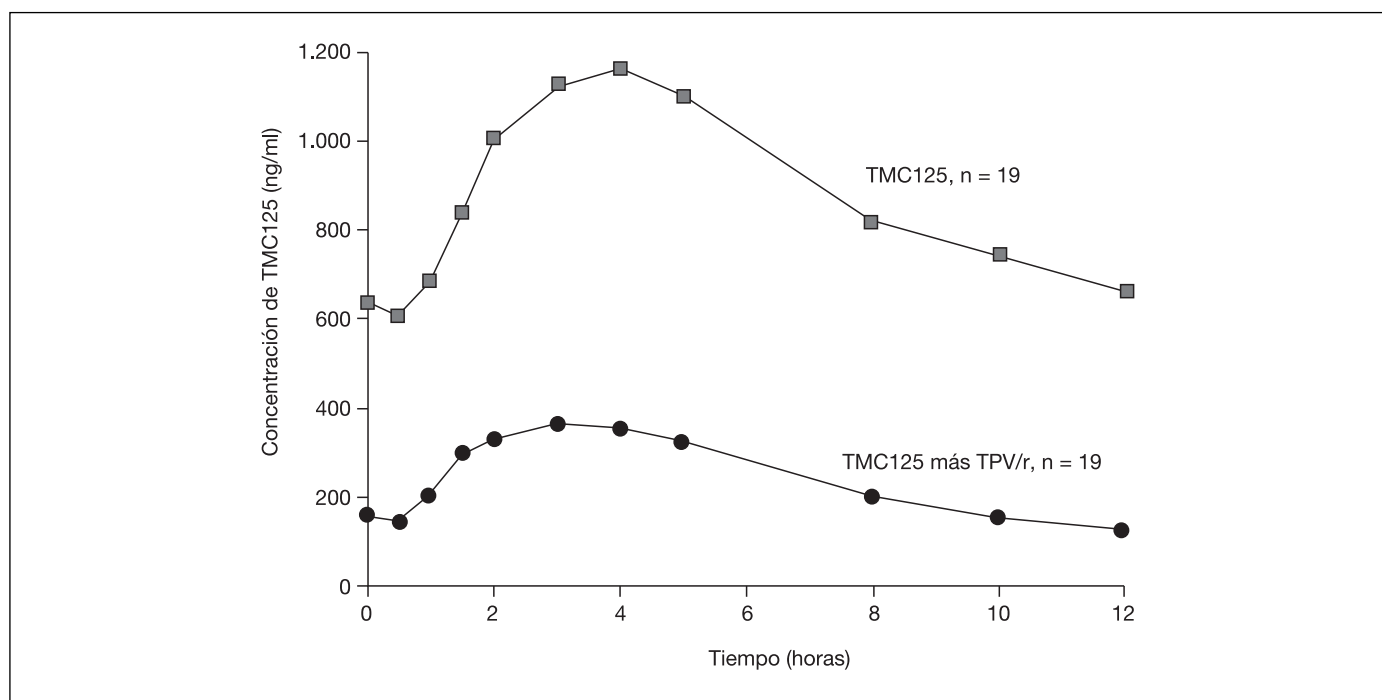


Figura 1. Interacción entre tipranavir (TPV)/r y etravirina en voluntarios. Tomada de Schöller-Gyüre et al¹⁰.

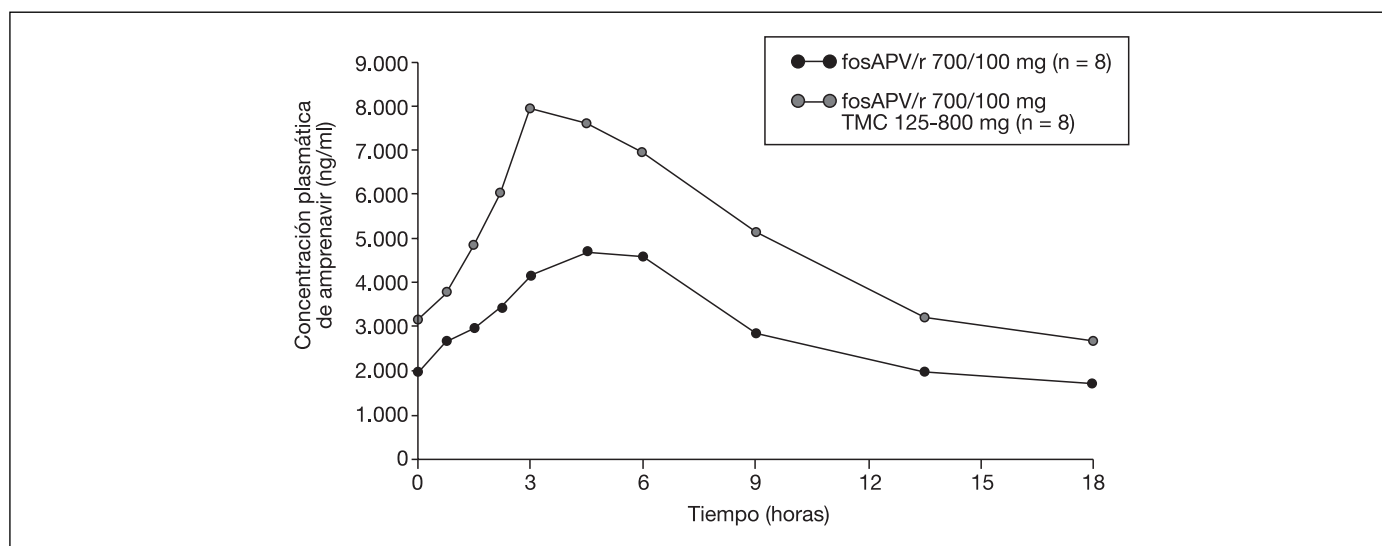


Figura 2. Interacción entre fosamprenavir (fosAPV)/r y etravirina en pacientes positivos al virus de la inmunodeficiencia humana. Tomada de Schöller-Gyüre et al¹¹.

gurar una adecuada dosificación, aunque no se requiere ajuste de dosis cuando se administran conjuntamente ETR y RAL.

La administración de elvitegravir/r (150/100 mg 1 vez al día) junto con ETR no provoca ninguna interacción significativa, por lo que la administración conjunta no obliga a modificar las dosis²².

Interacción de etravirina con fármacos no antirretrovirales

Antibióticos. La asociación de ETR y claritromicina (CLA) provoca una disminución de los valores de CLA y un incremento en la exposición a su metabolito principal (que posee una actividad reducida frente a *Mycobacterium avium*), observándose un aumento en la exposición a ETR. Eritromicina se desaconseja por la misma razón. Se

recomienda otro antibiótico macrólido (azitromicina) para el tratamiento de la infección por *M. avium*²³.

Rifamicinas. La administración conjunta de ETR y rifabutina reduce los valores de ETR en aproximadamente un 37%, por lo que se aconseja precaución clínica²³. La administración conjunta de ETR con rifampicina se encuentra formalmente contraindicada por una reducción significativa de los valores de ETR.

Analgésicos y anestésicos. Hay un riesgo de potencial interacción de ETR con buprenorfina, codeína, fentanilo y metadona²⁴. La interacción con este último no obliga, sin embargo, a modificar las dosis de ésta, en concreto, la interacción con metadona provoca un incremento de los valores de metadona-R de aproximadamente un 6% y una reducción de los de metadona-S en un 11%²⁵.

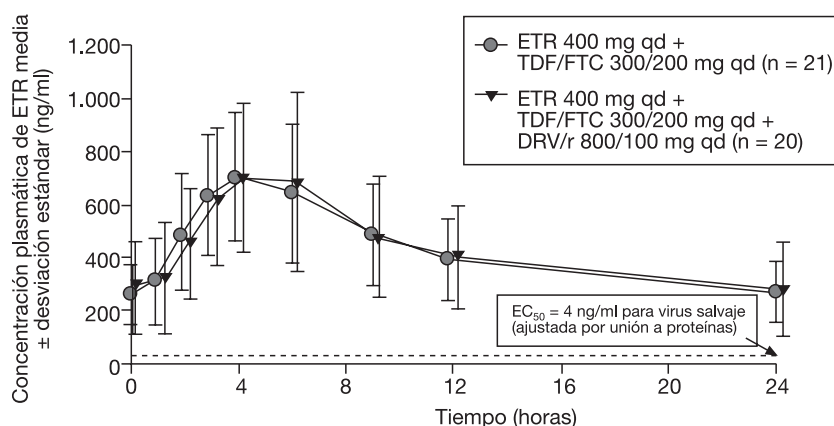


Figura 3. Etravirina (ETR) en dosificación 1 vez al día (qd) (400 mg) en combinación con darunavir (DRV)/r (800/100 mg) y tenofovir (TDF)/emtricitabina (FTC) (300/200 mg). Tomada de Lalezari et al¹⁷. EC₅₀: concentración eficaz 50.

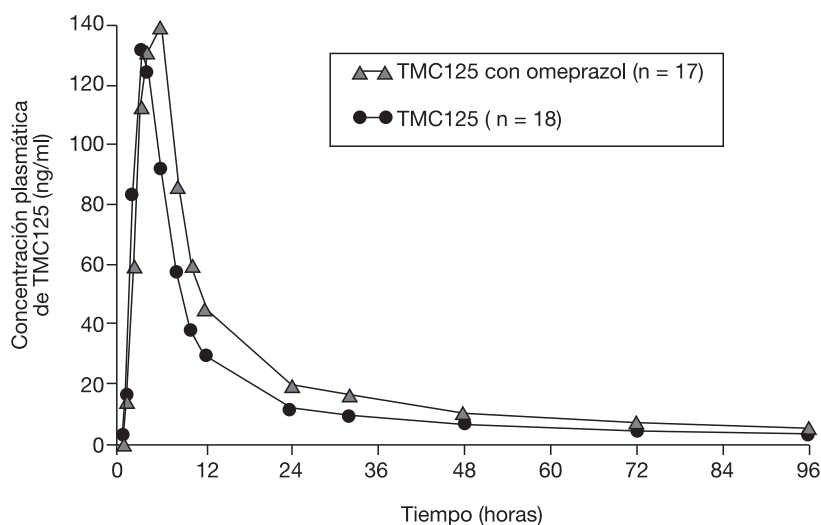


Figura 4. Interacciones de etravirina con omeprazol. Tomada de Kakuda et al²⁹.

Inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas). Estos fármacos son sustratos de CYP2C9 (fluvastatina y rosuvastatina) y de CYP3A4 (simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina). Su uso concomitante no está contraindicado; la interacción con ETR reduce los valores plasmáticos de lovastatina, simvastatina, rosuvastatina y atorvastatina. ETR y atorvastatina se pueden administrar sin necesidad de ajustar la dosis, teniendo en cuenta que la dosis de atorvastatina podría necesitar modificación según la respuesta clínica²⁶.

Anticonvulsiantes. Está contraindicada la administración simultánea de ETR y los antiepilépticos fenobarbital, carbamazepina y fenitoína, al comportarse como inductores del CYP. Esta interacción puede conducir a una disminución significativa de los valores de ETR. Gabapentina, lamotrigina, levitiracetam, vigabatrina y ácido valproico son fármacos cuya administración concomitante con ETR es segura.

Antifúngicos. Los agentes antifúngicos itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol y fluconazol pueden aumentar los valores plasmáticos de ETR, pero no se recomienda una modificación de las dosis. Los valores de voriconazol pueden aumentar en combinación

con ETR, al comportarse el primero como sustrato de CYP2C19, mientras que la administración conjunta con itraconazol y ketoconazol puede asociarse con una reducción de sus valores al actuar como sustratos e inhibidores de CYP3A4²⁷. Son seguros también los antifúngicos anfotericina B y 5-fluocitosina²⁴.

Inhibidores de la fosfodiesterasa. La administración conjunta de ETR con sildenafil provoca una reducción de los valores de sildenafil en un 57%, por lo que es aconsejable un aumento de sus dosis².

Inhibidores de la bomba de protones. No es necesario un ajuste de las dosis de omeprazol ni de ETR. La administración conjunta aumenta los valores de ETR en un 41%, que no posee trascendencia clínica²⁸ (fig. 4).

Anticonceptivos orales. Los valores de etinilestradiol (ligero aumento de la exposición) y noretindrona (descenso de la C_{min} en un 22%) pueden verse ligeramente afectados en combinación con ETR, pero no se aconseja ajuste de dosis²⁹.

Otras interacciones clínicamente significativas. La asociación de ETR con hipérico (hierba de San Juan) se encuentra formalmente contra-

indicada al ser éste un inductor de CY3A4, lo que reduce las concentraciones de ETR. En el caso de la administración conjunta con dexametasona, las concentraciones plasmáticas de ETR podrían verse disminuidas. Administrada por vía sistémica, se debe utilizar con precaución o se deben considerar alternativas, particularmente en uso crónico. ETR puede disminuir las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus. La administración de ETR junto con ciclosporina, tacrolimus o sirolimus debe hacerse con precaución, porque las concentraciones plasmáticas de estos fármacos pueden verse afectadas por la administración conjunta de ETR.

Conclusiones

ETR es un fármaco potente de la familia de los ITINAN que conserva sensibilidad frente a los virus de pacientes con fracaso previo a EFV o NVP. En general, ETR es un fármaco seguro con respecto a las interacciones, si bien se debe desaconsejar su uso simultáneo con IP sin ritonavir, y con tipranavir/r. La complejidad de las potenciales interacciones hace necesario consultar a expertos en el área y estar permanentemente al día. Es recomendable evaluar las interacciones en un lugar de confianza debidamente actualizado. Las páginas web <http://www.hiv-druginteractions.com> (en inglés) y <http://www.interaccioneshiv.com> (en español) cumplen normalmente estos requisitos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Schiller DS, Youssef-Bessler M. Etravirine: a second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) active against NNRTI-resistant strains of HIV. *Clin Ther.* 2009;31:692-704.
- Informe público europeo de evaluación (EPAR), Intelence. European Medicines Agency (EMA). Documento EMA/H/C/900 [consultado 14-7-2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>
- Schöller-Gyüre M, Raaof A, Mannens G, Bollen S, Kakuda TN, Woodfall D, et al. Mass-balance of 14C-labelled TMC125 in healthy volunteers. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest. 2007 Apr 16-18. Abstract 78.
- Baede P, Piscitelli S, Graham N, Van't Klooster G. Drug interactions with TMC125, a Potent Next Generation NNRTI. Program and abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego. September 27-30, 2002. Abstract A-1827.
- Schöller-Gyüre M, Hoetelmans R, Bollen S, Vandermeulen K, Peeters M, Bastiaanse L, et al. No significant interaction between TMC125 and didanosine in healthy volunteers. 3rd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro. 2005. Abstract WePe3.3C16.
- Schöller-Gyüre M, Debroye C, Woodfall B, Witek J, De Smedt G, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic evaluation of the interaction between TMC125 and tenofovir disoproxil fumarate. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco (CA). 2006 Sep 27-30. Abstract A-371.
- Kakuda T, Schöller-Gyüre M, Woodfall B, De Smedt G, Peeters M, Vandermeulen K, et al. TMC125 in combination with other medications: summary of drug-drug interaction studies. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow. 12-16 November 2006. Oral presentation PL5.2.
- Harris M, Zala C, Ramírez S, Woodfall B, Peeters M, Scholler M, et al. Pharmacokinetics and safety of adding TMC125 to stable regimens of saquinavir, lopinavir and ritonavir in HIV+adults. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver (CO). 5-8 Feb 2006. Abstract 575.
- Schöller Gyüre M, Woodfall B, De Marez T, De Smedt G, Peeters M, Vandermeulen K, et al. Pharmacokinetics of TMC125 with atazanavir and atazanavir/ritonavir. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow. Nov 12-16 2006. Abstract P278.
- Schöller M, Kraft M, Hoetelmans R, Vyncke V, Vandermeulen K, Peeters M, et al. Significant decrease in TMC125 exposures when co-administered with tipranavir in healthy subjects. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver (CO). 5-8 Feb 2006. Abstract 583.
- Schöller-Gyüre M, Woodfall B, Bollen S, Peeters M, Vandermeulen K, Hoetelmans R. Pharmacokinetics of amprenavir and TMC125 in HIV infected volunteers receiving TMC125 with fosamprenavir/ritonavir. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco (CA). 2006 Sep 27-30. Abstract A-370.
- Piscitelli SC, Baede P, Van't Klooster G, Graham N. TMC125 does not alter lopinavir/ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego (CA). 2002 sep 27-30. Abstract A-1824.
- Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Akuma SH, De Clero I, De Smedt G, Spittaels K, et al. Pharmacokinetic interaction between etravirine and lopinavir/ritonavir. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (IACAC). San Francisco, California, USA. September 2009. A1-1298.
- Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007;370:39-48.
- Madruca JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007;370:29-38.
- Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Sekar V, Woodfall B, De Smedt G, Lefebvre E, et al. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and TMC125 alone and coadministered in HIV-negative volunteers. *Antivir Ther.* 2007;12:789-96.
- Lalezari J, DeJesus E, Osiyemi O, Ruane P, Haigney Z, Ryan R, et al. Pharmacokinetics of once-daily etravirine (ETR) without and with once-daily darunavir/ritonavir (DRV/r) in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow. November 9-13, 2008. Abstract P245.
- Davis J, Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Ridgway C, Tweedy S, Ndongo N, et al. An open, randomized, two period, crossover study in 2 cohorts to investigate the effect of steady state TMC125 and the combination of TMC/darunavir/ritonavir on the steady state pharmacokinetics of oral maraviroc in healthy subjects. 11th European AIDS Conference. Madrid, Spain. Oct 24-27 2007. Abstract P4.3/02.
- Menard A, Solas C, Mokthari S, Bregigeeon S, Drogoul MP, Tamalet C, et al. Etravirine-raltegravir, a marked interaction in HIV-1 infected patients: about four cases. *AIDS.* 2009;23:869-71.
- Anderson MS, Kakuda TN, Hanley W, Miller J, Kost JT, Stoltz R, et al. Minimal pharmacokinetic interaction between the human immunodeficiency virus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine and the integrase inhibitor raltegravir in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:4228-32.
- Wittkop L, Breilh D, Da Silva D, Duffau P, Mercié P, Raymond I, et al. Virological and immunological response in HIV-1-infected patients with multiple treatment failures receiving raltegravir and optimized background therapy, ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1251-5.
- Ramanathan S, Kakuda TN, Mack R, West S, Kearney BP. Pharmacokinetics of elvitegravir and etravirine following coadministration of ritonavir-boosted elvitegravir and etravirine. *Antivir Ther.* 2008;13:1011-7.
- Schöller-Gyüre M, Woodfall B, Debroye C, De Marez T, Peeters M, Vandermeulen K, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC125 and rifabutin. 44th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Toronto. 12-15 Oct 2006. Abstract 963.
- Etravirine interactions chart [consultado 14-7-2009]. Disponible en: <http://www.hiv-druginteractions.org>
- Schöller-Gyüre M, Van den Brink W, Kakuda TN, Woodfall B, De Smedt G, Vanaken H, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the concomitant administration of methadone and TMC125 in HIV-negative volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:322-9.
- Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, De Smedt G, Woodfall B, Bollen S, Peeters M, et al. Pharmacokinetic interaction between the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor TMC125 and atorvastatin in HIV-negative volunteers. 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney. 22-25 Jul 2007. Abstract WEPEA 106.
- Deeks ID, Keating GM. Etravirine. *Drugs.* 2008;68:2357-72.
- Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, De Smedt G, Vanaken H, Bouche MP, Peeters M, et al. A pharmacokinetic study of etravirine (TMC125) co-administered with ranitidine and omeprazole in HIV-negative volunteers. *Br J Pharmacol.* 2008;66:508-16.
- Kakuda T, Schöller-Gyüre M, Woodfall B, De Smedt G, Peeters M, Vandermeulen K, et al. TMC125 in combination with other medications: summary of drug-drug interaction studies. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow. 12-16 November 2006. Oral presentation PL5.2.