



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7078

BUENOS AIRES, 01 JUL. 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000761-16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada INTELENCE / ETRAVIRINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ETRAVIRINA 200 mg, aprobada por Certificado Nº 54.574.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

VP



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

7078

DISPOSICIÓN Nº

Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la
Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha
tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el
Decreto Nº 1490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el
paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada
INTELENCE / ETRAVIRINA, Forma farmacéutica y concentración:
COMPRIMIDOS, ETRAVIRINA 200 mg, aprobada por Certificado Nº 54.574
y Disposición Nº 3642/08, propiedad de la firma JANSSEN CILAG
FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 306 a 395, para los
prospectos y de fojas 156 a 179, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT Nº 3642/08 los prospectos autorizados por las fojas 306 a 335 y

Handwritten marks: a stylized signature or mark on the left and a checkmark-like symbol on the right.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7078

la información para el paciente autorizada por las fojas 156 a 163, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.574 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-000761-16-2

DISPOSICIÓN Nº

7078

Jfs


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **7078** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.574 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: INTELENCE / ETRAVIRINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ETRAVIRINA 200 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3642/08.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-006691-08-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición Nº 7933/15 (prospectos) 5987/13 (información para el paciente).	Prospectos de fs. 306 a 395, corresponde desglosar de fs. 306 a 335. Información para el paciente de fs. 156 a 179, corresponde desglosar de fs. 156 a 163.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

WP



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

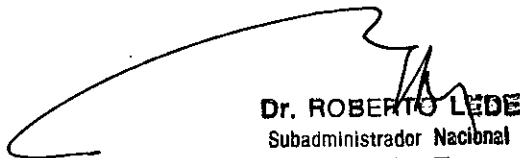
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de
Autorización Nº 54.574 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de..... **01 JUL. 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-000761-16-2

DISPOSICIÓN Nº **7078**

Jfs


Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



01 JUL. 2016

INTELENCE 200 mg.
ETRAVIRINA,
Comprimidos,

Industria Italiana

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

INTELENCE se encuentra disponible como comprimido ovalado blanco a blanquecino para su administración oral.

Cada comprimido de 200 mg contiene:

Etravirina 200 mg

Excipientes: Hipromelosa 600,0 mg; Sílice coloidal anhidra 2,8 mg; Croscarmelosa sódica 70,0 mg; Estearato de magnesio 7,0 mg; Celulosa microcristalina silicificada 450,2 mg; y Celulosa microcristalina 70,0 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antiviral de uso sistémico, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos, código ATC: J05AG04.

INDICACIONES

INTELENCE, administrado conjuntamente con un inhibidor de la proteasa potenciado y con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos previamente tratados con antirretrovirales y en pacientes pediátricos previamente tratados con antirretrovirales a partir de los 6 años de edad (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO, INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRA FORMA DE INTERACCIÓN Y PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS). La indicación en adultos se basa en los análisis a la semana 48 de 2 ensayos de Fase III en pacientes ampliamente tratados en los que se investigó INTELENCE en combinación con un tratamiento de base optimizado (TBO) que incluía a darunavir/ritonavir.

La indicación en pacientes pediátricos se basa en los análisis a la semana 48 de un ensayo Fase II de un solo brazo en pacientes pediátricos previamente tratados con antirretrovirales (ver sección PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico. Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos, código ATC: J05AG04

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Mecanismo de acción

Etravirina es un ITINAN del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Etravirina se une directamente a la transcriptasa inversa (TI) y bloquea las actividades de la polimerasa del ADN dependiente del ARN y del ADN mediante el bloqueo de la región catalítica de la enzima.

Actividad antiviral *in vitro*

Etravirina muestra actividad frente al VIH-1 salvaje en las líneas celulares T y en células primarias con una mediana de la CE_{50} de 0,9 a 5,5 nM. Etravirina presenta actividad frente a cepas primarias de los grupos M (subtipos A, B, C, D, E, F y G) y O del VIH-1, con valores de CE_{50} de 0,3 a 1,7 nM y de 11,5 a 21,7 nM, respectivamente. Aunque etravirina demuestra actividad *in vitro* frente al VIH-2 salvaje con una mediana de los valores de la CE_{50} de 5,7 a 7,2 μ M, no se recomienda el tratamiento de la infección por VIH-2 con etravirina, debido a la ausencia de datos clínicos. Etravirina conserva su actividad frente a las cepas virales del VIH-1 resistentes a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y/o a los inhibidores de la proteasa. Además, la cifra por la que etravirina multiplica la CE_{50} es ≤ 3 frente al 60% de 6.171 cepas clínicas resistentes a los ITINAN.

Resistencia

La eficacia de etravirina en relación con la resistencia de inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN) a nivel basal, ha sido analizada principalmente con etravirina administrada en combinación con darunavir/ritonavir (DUET-1 y DUET-2). Los inhibidores de la proteasa potenciados, como darunavir/ritonavir, muestran una barrera más alta a la resistencia, comparada a otras clases de antirretrovirales. Los límites de detección para reducir la eficacia con etravirina (>2 mutaciones asociadas a etravirina en la línea basal, ver la sección de resultados clínicos) se aplican cuando se administra etravirina en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado. Este límite de detección podría ser inferior en el tratamiento antirretroviral en combinación, no incluyendo un inhibidor de la proteasa potenciado.

En los ensayos de fase III DUET-1 y DUET-2 las mutaciones más frecuentes en los pacientes con fracaso virológico ante la pauta con INTELENCE fueron V108I, V179F, V179I, Y181C y Y181I, que por lo general aparecieron en un contexto de muchas otras mutaciones asociadas a resistencia (RAM) a los ITINAN. En todos los demás ensayos con INTELENCE en pacientes infectados por el VIH-1, las siguientes mutaciones fueron las más frecuentes: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C y H221Y.

Resistencia cruzada

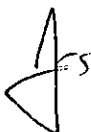
Tras el fracaso virológico de una pauta que lleve etravirina no se recomienda tratar a los pacientes con efavirenz y/o nevirapina.

Eficacia clínica y seguridad.

Pacientes adultos previamente tratados

Ensayos pivotaes

La demostración de la eficacia de INTELENCE se basa en los datos de dos ensayos fase III de 48 semanas, DUET-1 y DUET-2. Ambos tuvieron el mismo diseño y en ambos se observó una eficacia similar de INTELENCE. Los siguientes resultados son los datos agrupados obtenidos de los dos ensayos.



Características de los ensayos

- Diseño: aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo.
- Tratamiento: INTELENCE comparado con placebo, añadidos a un tratamiento de base con darunavir/ritonavir (DRV/r/v), ITIAN (t) seleccionados por el investigador y, opcionalmente, enfuvirtida (ENF).
- Criterios principales de inclusión:
 - * Carga viral en plasma de VIH-1 >5.000 copias de ARN VIH-1/ml en la selección
 - * Una o más mutaciones asociadas a resistencia (RAM) a los ITINAN en el momento de la selección o en análisis genotípicos anteriores (es decir, resistencia archivada)
 - * 3 o más mutaciones primarias a los IP en la selección
 - * En tratamiento antirretroviral estable durante 8 semanas como mínimo.
- Estratificación: la aleatorización fue estratificada en función del uso previsto de ENF en el TB, del uso previo de darunavir y de la carga viral en la selección.
- La respuesta virológica se definió por el logro de una carga viral indetectable confirmada (ARN VIH-1 <50 copias/ml).

Resumen de los resultados de eficacia

Tabla 1: Datos conjuntos de la semana 48 de DUET-1 y DUET-2			
	INTELENCE + TB N=599	Placebo + TB N=604	Diferencia entre los tratamientos (IC del 95%)
<i>Características basales</i>			
Mediana de ARN plasmático del VIH-1	4,8 log ₁₀ copias/ml	4,8 log ₁₀ copias/ml	
Mediana del recuento de linfocitos CD4+	99 x 10 ⁶ células/l	109 x 10 ⁶ células/l	
<i>Resultados</i>			
Carga viral indetectable confirmada (ARN VIH-1 <50 copias/ml) ^a n (%)			
General	363 (60,6%)	240 (39,7%)	20,9% (15,3%;26,4%) ^d
ENF <i>de novo</i>	109 (71,2%)	93 (58,5%)	12,8% (2,3%;23,2%) ^f
ENF <i>no de novo</i>	254 (57,0%)	147 (33,0%)	23,9% (17,6%;30,3%) ^f
ARN VIH-1 <400 copias/ml ^a n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%) ^d
Variación media del log ₁₀ ARN VIH-1 respecto al valor basal (log ₁₀ copias/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c



7078
24,4
(10,4; 38,5)^c

Variación media del recuento de linfocitos CD4+ respecto al valor basal ($\times 10^6/l$) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Cualquier enfermedad definitoria de SIDA y/o muerte n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9%; -0,9%) ^e

^a Imputaciones realizadas según el algoritmo TLOVR (tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica).

^b Los pacientes que no completaron el ensayo se imputan como fracasos (NC = F).

^c Las diferencias entre los tratamientos se basan en las medias por mínimos cuadrados de un modelo ANCOVA que incluyó los factores de estratificación.

Valor p <0,0001 para la reducción media del ARN VIH-1; valor p=0,0006 para la variación media del recuento de linfocitos CD4+.

^d Intervalo de confianza en torno a la diferencia observada en las tasas de respuesta; valor p <0,0001 a partir del modelo de regresión logística, que incluyó los factores de estratificación.

^e Intervalo de confianza en torno a la diferencia observada en las tasas de respuesta; valor p=0,0408.

^f Intervalo de confianza en torno a la diferencia observada en las tasas de respuesta; valor p en las pruebas de control para los factores de estratificación del CMH = 0,0199 para de novo y <0,0001 para no de novo.

Dado que hubo una interacción significativa entre el tratamiento y ENF, el análisis principal se hizo con dos estratos de ENF (pacientes que volvían a utilizar ENF o que no lo utilizaban en comparación con pacientes que lo empleaban por primera vez de novo). Los resultados de la semana 48 del análisis de DUET-1 y DUET-2 demostraron que el grupo de INTELENCE fue superior al grupo placebo independientemente de si se utilizó ENF de novo (p=0,0199) o no (p<0,0001). Los resultados de este análisis (datos de la semana 48) en función del estrato ENF se muestran en la tabla 1.

En el grupo de INTELENCE un número considerablemente menor de los pacientes alcanzaron una variable clínica (una enfermedad definitoria de SIDA y/o muerte) en comparación con el grupo placebo (p=0,0408).

En la tabla 2 se presenta un análisis por subgrupos de la respuesta virológica (definida por una carga viral <50 copias de ARN VIH-1/ml) en la semana 48 en función de la carga viral y del recuento basal de linfocitos CD4+ (datos conjuntos de los ensayos DUET).

Subgrupos	Proporción de sujetos con ARN VIH-1 <50 copias/ml en la semana 48	
	INTELENCE + TB N=599	Placebo + TB N=604
Cifra basal de ARN VIH-1		
<30.000 copias/ml	75,8%	55,7%
≥30.000 y <100.000 copias/ml	61,2%	38,5%
≥100.000 copias/ml	49,1%	28,1%
Recuento basal de CD4+ ($\times 10^6/l$)		
<50	45,1%	21,5%
≥50 y <200	65,4%	47,6%
≥200 y <350	73,9%	52,0%
≥350	72,4%	50,8%

Nota: imputaciones realizadas con arreglo al algoritmo TLOVR (tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica).

FARM. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

7078

Análisis del genotipo o fenotipo inicial y del resultado virológico

En los ensayos DUET-1 y DUET-2, la presencia en el momento basal de 3 o más de las siguientes mutaciones: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A y G190S, (RAM a INTELENCE) se asoció a una reducción de la respuesta virológica a INTELENCE (ver la tabla 3). Estas mutaciones individuales se dieron en presencia de otras RAM a ITINAN. V179F nunca estuvo presente sin Y181C.

Las conclusiones con respecto a la importancia de las mutaciones particulares o de los patrones mutacionales están sujetas a cambio con datos adicionales, y se recomienda consultar siempre los sistemas actuales de interpretación para analizar resultados de la prueba de resistencia.

Tabla 3: Proporción de sujetos con ARN VIH-1 <50 copias/ml en la semana 48, en función del número basal de RAM a INTELENCE en la población conjunta de los ensayos DUET-1 y DUET- 2 excluidos los pacientes sin fracaso virológico

Número basal de RAM a INTELENCE*	Grupos de etravirina N=549	
	ENF reutilizado o no utilizado	ENF <i>de novo</i>
Todos los intervalos	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)
	Grupos de placebo N=569	
Todos los intervalos	37,1% (147/396)	64,1% (93/145)

* RAM a INTELENCE = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S

Nota: todos los pacientes de los ensayos DUET recibieron un tratamiento de base con darunavir/rtv, ITIAN seleccionados por el investigador y enfuvirtida opcional.

La presencia de la mutación K103N sola, que fue la mutación más prevalente a los ITINAN en los ensayos DUET-1 y DUET-2 en el momento basal, no fue identificada como mutación asociada a resistencia a INTELENCE. Además, la presencia de esta sola mutación, no afectó la respuesta en el brazo de INTELENCE. Se requieren datos adicionales que concluyan sobre la influencia de K103N cuando se asocia con otras mutaciones ITINAN.

Los datos de los ensayos DUET sugieren que el fold change (FC) de la CE₅₀ de etravirina [o número de veces que se incrementa la concentración eficaz 50 (EC₅₀)] respecto al momento basal fue un factor predictivo del resultado virológico, observándose una disminución gradual de las respuestas cuando supera FC 3 y FC 13.

Estos subgrupos de FC están basados en las poblaciones de pacientes seleccionadas en los ensayos DUET-1 y DUET-2, y no representan valores de corte definitivos de la sensibilidad clínica a INTELENCE.

Comparación individual exploratoria con un inhibidor de la proteasa en pacientes sin tratamiento previo con IP (ensayo TMC125-C227).

TMC125-C227 fue un ensayo aleatorizado, exploratorio, abierto y con control activo en el que se investigaron la eficacia y la seguridad de INTELENCE en una pauta de tratamiento que no está aprobada para la indicación actual. En el ensayo TMC125-C227, INTELENCE (N=59) se administró con dos ITIAN

7078

seleccionados por el investigador (es decir, sin un IP potenciado con ritonavir) y se comparó con una combinación seleccionada por el investigador de un IP y dos ITIAN (N=57). La población del ensayo estuvo formada por pacientes que no habían recibido tratamiento con IP pero sí con ITINAN, a los que presentaban resistencia.

En la semana 12, la respuesta virológica fue mayor en el grupo control con IP (-2,2 log₁₀ copias/ml con respecto al momento basal; n=53) que en el grupo de INTELENCE (-1,4 log₁₀ copias/ml con respecto al momento basal; n=40). Esta diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa.

A partir de los resultados de este ensayo, no se recomienda usar INTELENCE combinado con sólo ITIAN(t) en pacientes que hayan experimentado fracaso virológico con una pauta a base de ITINAN e ITIAN(t).

Población pediátrica.

Pacientes pediátricos previamente tratados (de entre 6 y 18 años de edad).

El estudio PIANO es un ensayo Fase II de un solo brazo que evaluó la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad, y eficacia de INTELENCE en 101 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales de entre 6 y 18 años de edad y con un peso de al menos 16 kg. El ensayo incluyó a pacientes con tratamiento antirretroviral estable pero en situación de fracaso virológico, con una carga viral (ARN del VIH-1 ≥ 500 copias/ml). En la fase de screening o cribado se requirió la realización de un test de resistencia a INTELENCE.

La mediana de carga viral basal en plasma (ARN del VIH-1) fue de 3,9 log₁₀ copias/ml, y la mediana del recuento basal de CD4 fue de 385 x 10⁶ células/l.

Tabla 4: Respuesta virológica (ITT - TLOVR), cambio desde el basal a la semana 24, en la carga viral como log₁₀ de (NC = F), en porcentaje y en recuento de CD4 (NC = F), en el estudio TMC125-C213 y en el conjunto de los estudios DUET				
Estudio Edad en el momento del screening o cribado Grupo de tratamiento	TMC125-C213 de entre 6 y 12 años ETR N=41	TMC125-C213 de entre 12 y 18 años ETR N=60	TMC125-C213 de entre 6 y 18 años ETR N=101	Conjunto de los estudios DUET ≥ 18 años ETR N=599
Parámetros virológicos				
Carga viral < 50 copias/ml a la semana 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Carga viral < 400 copias/ml a la semana 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
Descenso ≥ 1 en el log ₁₀ desde el momento basal a la semana 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)
Cambio en el log ₁₀ de la carga viral (copias/ml) desde el momento basal a la semana 24, media (ES) y mediana (rango)	-1,62 (0,21) -1,68 (-4,3; 0,9)	-1,44 (0,17) -1,68 (-4,0; 0,7)	-1,51 (0,13) -1,68 (-4,3; 0,9)	-2,37 (0,05) -2,78 (-4,6; 1,4)

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. N.º 13.168

Parámetros inmunológicos				
Cambio desde el momento basal en el recuento de CD4 ($\times 10^6$ células/l), media (SE) y mediana (rango)	125 (33,0) 124 (-410; 718)	104 (17,5) 81 (-243; 472)	112 (16,9) 108 (-410; 718)	83,5 (3,64) 77,5 (-331; 517)
Cambio desde el momento basal en el porcentaje de CD4, mediana (rango)	4% (-9; 20)	3% (-4; 14)	4% (-9; 20)	3% (-7; 23)

N = número de pacientes con datos; n = número de observaciones.

En la semana 48, el 53,5% de todos los pacientes pediátricos presentaron una carga viral indetectable confirmada (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) de acuerdo al algoritmo TLOVR. La proporción de pacientes con ARN del VIH-1 < 400 copias/ml fue de 63,4%. El cambio medio de la carga viral en plasma desde el momento basal a la semana 48 fue de -1,53 log₁₀ copias/ml y el incremento medio en el recuento de CD4 desde el momento basal fue de 156 x 10⁶ células/l.

Embarazo y posparto

INTELENCE (200 mg dos veces al día), evaluado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en un estudio de 15 mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre de embarazo y posparto, demostró que la exposición a etravirina total fue en general más alta durante el embarazo en comparación con el posparto, y menos para la exposición de etravirina libre (ver sección PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS). No hubo nuevos hallazgos de seguridad clínicamente relevantes en las madres ni en los recién nacidos en este ensayo.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de etravirina en sujetos adultos sanos y en pacientes adultos y pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados. La exposición a etravirina fue menor (35-50%) en los pacientes infectados por el VIH-1 que en las personas sanas.

Tabla 5: Farmacocinética poblacional estimada de etravirina 200 mg dos veces al día en pacientes adultos infectados por el VIH-1 (datos integrados de los ensayos clínicos Fase III a la semana 48)*	
Parámetro	Etravirina 200 mg dos veces al día N = 575
AUC _{12h} (ng•h/ml)	
Media Geométrica ± Desviación Estándar	4.522 ± 4.710
Mediana (Rango)	4.380 (458 – 59.084)
C _{0h} (ng/ml)	
Media Geométrica ± Desviación Estándar	297 ± 391
Mediana (Rango)	298 (2 – 4.852)

*Todos los pacientes infectados por el VIH-1 incluidos en los ensayos Fase III recibieron 600/100 mg de darunavir/ritonavir dos veces al día como parte de su tratamiento de base. Por lo tanto, el parámetro farmacocinético mostrado en la tabla justifica las reducciones en los parámetros farmacocinéticos de etravirina debido a la coadministración de INTELENCE con darunavir/ritonavir.

Nota: La mediana de unión a proteína ajustada a CE₅₀ para las células infectadas MT4 con el virus de VIH-1/IIIB in vitro = 4 ng/ml.

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 12.168

Absorción

No se dispone de una formulación intravenosa de etravirina, por lo que se desconoce la biodisponibilidad absoluta de etravirina. Tras la administración oral con alimentos, la concentración plasmática máxima de etravirina se alcanza por lo general en el plazo de 4 horas.

En las personas sanas, la absorción de etravirina no se vio afectada por la co-administración de omeprazol o ranitidina por vía oral, medicamentos que aumentan el pH gástrico.

Efectos de los Alimentos sobre la Absorción

La exposición sistémica (AUC) a etravirina disminuyó alrededor de un 50% aproximadamente cuando se administró INTELENCE en condiciones de ayuno, en comparación con la administración después de una comida. Por lo tanto, INTELENCE siempre debe tomarse luego de una comida.

Distribución

Etravirina se une a las proteínas del plasma en un 99,9% aproximadamente, principalmente a la albúmina (99,6%) y a la α 1- ácido glicoproteína (97,66%-99,02%) *in vitro*. No se ha evaluado en humanos la distribución de etravirina en otros compartimentos que no sean el plasma (p. ej., líquido cefalorraquídeo, secreciones del tracto genital).

Biotransformación

Los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que etravirina sufre principalmente metabolismo oxidativo por el sistema del citocromo hepático CYP450 (CYP3A) y, en menor medida, por la familia de la CYP2C, seguido por la glucuronidación.

Eliminación

Después de una dosis de etravirina marcada con ^{14}C , se recuperó el 93,7% y el 1,2% de la dosis administrada de ^{14}C -etravirina fue recuperada en las heces y en la orina, respectivamente. Etravirina intacta constituyó del 81,2% a 86,4% de la dosis administrada recuperada en las heces. La etravirina intacta que se presenta en las heces es probable que sea fármaco no absorbido. No se detectó etravirina intacta en la orina. La semivida de eliminación terminal de etravirina fue de 30-40 horas aproximadamente.

Poblaciones Especiales.

Población pediátrica (de entre 6 y 18 años de edad).

La farmacocinética de etravirina en 101 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados de entre 6 y 18 años de edad y con un peso de al menos 16 kg, mostró que las dosis administradas en función del peso tuvieron una exposición a etravirina comparable a la de los adultos que recibieron INTELENCE 200 mg dos veces al día (ver secciones POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS) cuando se administraba a la dosis correspondiente de acuerdo a la pauta de 5,2 mg/kg dos veces al día. La farmacocinética poblacional estimada para el $\text{AUC}_{12\text{h}}$ y $\text{C}_{0\text{h}}$ de etravirina están resumidos en la siguiente tabla.

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
(APODERADA)
MAT. NAC. N° 13.168

Tabla 6: Farmacocinética poblacional estimada para etravirina (todas las dosis combinadas) en el tratamiento de pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados de entre 6 y 18 años de edad (análisis del estudio PIANO a la semana 48)

Parámetro	N = 101
AUC _{12h} (ng·h/ml)	
Media Geométrica ± Desviación Estándar	3.729 ± 4.305
Mediana (Rango)	4.560 (62 – 28.865)
C _{0h} (ng/ml)	
Media Geométrica ± Desviación Estándar	205 ± 342
Mediana (Rango)	287 (2 – 2.276)

Población pediátrica (menores de 6 años de edad)

La farmacocinética de etravirina en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad se encuentra en fase de investigación. Aún no se dispone de datos suficientes para recomendar una dosis en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad o con menos de 16 kg de peso (ver sección POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Pacientes de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional de los pacientes infectados con VIH demostró que la farmacocinética de la etravirina no difiere considerablemente en los intervalos de edad (18 a 77 años) evaluados, con 6 sujetos de 65 años o mayores [Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO].

Sexo

No se han observado diferencias farmacocinéticas significativas entre hombres y mujeres. El número de mujeres que participaron en el ensayo fue limitado.

Raza

El análisis de farmacocinética poblacional de etravirina en los pacientes infectados con VIH no puso de manifiesto diferencias aparentes en la exposición a etravirina entre sujetos de raza blanca, hispana o negra. La farmacocinética no se ha evaluado suficientemente en otras razas.

Insuficiencia hepática

La etravirina se metaboliza y se elimina fundamentalmente por vía hepática.

En un ensayo en el que se comparó a 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) con 8 controles equiparados y a otros 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) con 8 controles equiparados, las características farmacocinéticas de dosis múltiples de etravirina no se modificaron en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Sin embargo, no se han determinado las concentraciones de la fracción libre. Es de esperar, el aumento de la exposición de la fracción libre. No se recomienda ningún ajuste de la dosis, pero se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. INTELENCE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y por ello no se recomienda (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

Co-infección por el Virus de la Hepatitis B y/o C

El análisis de la farmacocinética poblacional de los ensayos DUET-1 y DUET-2 puso de manifiesto una reducción del aclaramiento (posiblemente dando lugar al aumento de la exposición y a la alteración del

7078



perfil de seguridad) de INTELENCE en sujetos infectados con VIH-1 coinfectados con el virus de la hepatitis B y/o C. En vista de los datos tan limitados disponibles en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, se debe prestar especial precaución cuando INTELENCE se administre en estos pacientes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS)

Insuficiencia Renal

No se ha estudiado la farmacocinética de etravirina en pacientes con insuficiencia renal. Los resultados de un estudio de equilibrio de masa con etravirina marcada con ¹⁴C demostraron que <1,2% de la dosis administrada de etravirina se excreta en la orina. No se detectó fármaco intacto en la orina, por lo que se espera que la repercusión de la insuficiencia renal en la eliminación de etravirina sea mínima. Etravirina presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, por lo que no es probable que sea eliminada de forma significativa por hemodiálisis o diálisis peritoneal [ver ADVERTENCIAS].

Embarazo y posparto

El estudio TMC114HIV3015 evaluó a 200 mg de etravirina dos veces al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en 15 mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre de embarazo y durante el posparto. La exposición a etravirina total después de la toma de 200 mg de etravirina dos veces al día como parte de un régimen antirretroviral fue en general más elevada durante el embarazo en comparación con el posparto (ver Tabla 7). Las diferencias eran menos pronunciadas para la exposición de etravirina libre.

En mujeres que recibieron 200 mg de etravirina dos veces al día, se observaron valores medios más elevados de C_{max}, AUC_{12h} y C_{min} durante el embarazo en comparación con el posparto. Durante el 2º y 3º trimestre de embarazo los valores medios de estos parámetros eran comparables.

Tabla 7: Resultados farmacocinéticos de etravirina total después de la administración de 200 mg de etravirina dos veces al día como parte de un régimen antirretroviral, durante el 2º trimestre de embarazo, 3º trimestre de embarazo y posparto.

Farmacocinética de etravirina (media ± DE, mediana)	etravirina 200 mg dos veces al día posparto	etravirina 200 mg dos veces al día 2º trimestre	etravirina 200 mg dos veces al día 3º trimestre
N	10	13	10 ^a
C _{min} , ng/ml	269 ± 182 284	383 ± 210 346	349 ± 103 371
C _{max} , ng/ml	569 ± 261 528	774 ± 300 828	785 ± 238 694
AUC _{12h} , h*ng /ml	5004 ± 2521 5246	6617 ± 2766 6836	6846 ± 1482 6028

^a n = 9 para el AUC_{12h}

Cada paciente sirvió como su propio control, y con una comparación intra-individual, los valores de C_{min}, C_{max} y AUC_{12h} de etravirina total fueron 1,2-, 1,4- y 1,4-veces más elevados, respectivamente, durante el 2º trimestre de embarazo en comparación con el posparto y 1,1-, 1,4- y 1,2- veces más elevados, respectivamente, durante el 3º trimestre de embarazo en comparación con el posparto.

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

7078



Se han realizado estudios de toxicología animal con etravirina en ratones, ratas, conejos y perros. En los ratones, los principales órganos afectados fueron el hígado y el sistema de la coagulación. Sólo se observó miocardiopatía hemorrágica en ratones machos y se consideró secundaria a una coagulopatía grave mediada por la vía de la vitamina K. En la rata, los principales órganos afectados fueron el hígado, la glándula tiroidea y el sistema de la coagulación. La exposición en ratones fue equivalente a la exposición en humanos, mientras que en ratas fue inferior a la exposición clínica en la dosis recomendada. En el perro se observaron alteraciones en el hígado y la vesícula con exposiciones aproximadamente 8 veces mayores que la observada en humanos con la dosis recomendada (200 mg dos veces al día).

En un estudio realizado con ratas, la exposición a niveles equivalentes a los observados en humanos con la dosis clínicamente recomendada no tuvo efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad. No hubo teratogenia con etravirina en ratas y conejos sometidos a exposiciones equivalentes a las observadas en humanos tratados con la dosis clínica recomendada. Etravirina no tuvo efectos sobre el desarrollo de las crías durante la lactancia ni después del destete con exposiciones maternas equivalentes a las observadas con la dosis clínica recomendada.

Etravirina no fue carcinógeno en ratas ni en ratones macho. Se observó un aumento en las incidencias de adenomas hepatocelulares y carcinomas en ratones hembras. Los hallazgos hepatocelulares observados en ratones hembras son generalmente considerados específicos del roedor, asociados con la inducción de las enzimas hepáticas, y de importancia limitada en humanos. A las dosis más altas probadas, las exposiciones sistémicas a etravirina (basado en AUC) fueron de 0,6 veces en ratones y de entre 0,2 y 0,7 veces en ratas respecto a las observadas en humanos a la dosis terapéutica recomendada (200 mg dos veces al día).

Los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados con etravirina no han puesto de manifiesto potencial mutagénico.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH. INTELENCE debe administrarse siempre en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Posología

Adultos

La dosis recomendada de INTELENCE para adultos es de 200 mg (un comprimido de 200 mg) tomado por vía oral dos veces al día, luego de la comida [ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS].

Población pediátrica (de entre 6 y 18 años de edad)

La dosis recomendada de INTELENCE para pacientes pediátricos (de entre 6 y 18 años de edad y con un peso al menos de 16 kg) se establece en función del peso corporal (ver tabla siguiente). Los comprimidos de INTELENCE se deben tomar por vía oral después de una comida (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS).

FARM. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Dosis recomendada de INTELENCE para pacientes pediátricos de entre 6 y 18 años de edad

Peso	Dosis	Comprimidos
≥ 16 a < 20 kg	100 mg dos veces al día	Cuatro comprimidos de 25 mg dos veces al día o un comprimido de 100 mg dos veces al día
≥ 20 a < 25kg	125 mg dos veces al día	cinco comprimidos de 25 mg dos veces al día o un comprimido de 100 mg y un comprimido de 25 mg dos veces al día
≥ 25 kg a < 30 kg	150 mg dos veces al día	seis comprimidos de 25 mg dos veces al día o un comprimido de 100 mg y dos comprimidos de 25 mg dos veces al día
≥ 30 kg	200 mg dos veces al día	ocho comprimidos de 25 mg dos veces al día o dos comprimidos de 100 mg dos veces al día o un comprimido de 200 mg dos veces al día

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis de INTELENCE y se acuerda en las 6 horas siguientes a la hora habitual, el paciente debe tomar cuanto antes la dosis después de una comida, y continuar con la siguiente dosis a la hora prevista. Si han pasado más de 6 horas desde la hora habitual de la toma, el paciente no debe tomar la dosis omitida, limitándose a tomar la siguiente dosis a la hora prevista.

Pacientes de edad avanzada

La información sobre el uso de INTELENCE en pacientes mayores de 65 años es limitada [ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS], por lo que se debe utilizar con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A o B de Child-Pugh); INTELENCE se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado la farmacocinética de etravirina en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por lo tanto, INTELENCE no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOCINETICAS].

Insuficiencia renal

No es preciso ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal [ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS].

Población pediátrica (menores de 6 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de INTELENCE en niños menores de 6 años o con un peso menor de 16 kg (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS). No se dispone de datos.



Embarazo y posparto

En base a los escasos datos disponibles, no se requiere ajuste de dosis durante el embarazo y posparto (ver sección PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Forma de Administración

Vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que traguen el/los comprimido/s entero/s con líquido, por ejemplo agua.

Los pacientes que no pueden tragar el/los comprimido/s entero/s pueden disolverlo/s en un vaso de agua.

Para mayor información sobre la disolución del medicamento antes de la administración, ver sección PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Lo óptimo es combinar INTELENCE con otros antirretrovirales que muestren actividad frente al virus del paciente [ver PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS].

Se ha observado una disminución de la respuesta viral a etravirina en pacientes con 3 o más de las siguientes mutaciones virales: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V y G190A/S [ver PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS].

Las conclusiones en relación con la relevancia de las mutaciones particulares y patrones mutacionales están sujetas a cambio con los datos adicionales y se recomienda consultar siempre los sistemas actuales de interpretación para analizar los resultados de las pruebas de resistencia.

No hay otros datos disponibles que los datos de interacción entre medicamentos [ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN] cuando etravirina se coadministra con raltegravir o maraviroc.

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con INTELENCE; raramente se han notificado casos de síndrome de Stevens - Johnson y eritema multiforme (< 0,1%). El tratamiento con INTELENCE se debe interrumpir en caso de aparecer una reacción cutánea grave.

Los datos clínicos son limitados y no puede descartarse un aumento del riesgo de reacciones cutáneas, en pacientes con casos previos de reacción cutánea asociada a ITINAN. Se debe tener precaución en estos pacientes, especialmente en caso de antecedentes de reacción cutánea grave a fármacos.

Se han comunicado con el uso de INTELENCE casos de síndromes de hipersensibilidad graves, incluyendo Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) y NET (necrólisis epidérmica tóxica), algunas veces mortales [ver REACCIONES ADVERSAS]. El síndrome de Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos se caracteriza por erupción, fiebre, eosinofilia y afectación sistémica (incluyendo, aunque no únicamente, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, mialgias o artralgias, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis o

FARM. HUEBINGTSANG
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
MÁT. NAC. N° 13.168

eosinofilia). Los síntomas aparecen generalmente alrededor de las 3-6 semanas y en la mayoría de los casos se resuelven favorablemente tras el cese del tratamiento y el inicio de la terapia con corticoides. Se debe advertir a los pacientes que acudan al médico en el caso de aparición de erupción grave o reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes diagnosticados de reacción de hipersensibilidad mientras que están en tratamiento con INTELENCE deben interrumpir inmediatamente dicho tratamiento. El retraso en la interrupción del tratamiento con INTELENCE tras la aparición de erupción grave puede provocar una reacción que ponga en riesgo la vida. Los pacientes que han suspendido el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad no deben reiniciar el tratamiento con INTELENCE.

7078

Exantema

Se han notificado casos de exantema con el uso de INTELENCE. En general, el exantema fue de intensidad leve a moderada, más frecuente en la segunda semana de tratamiento y, poco frecuente después de la 4ª semana. El exantema fue generalmente auto limitado y se resolvió en 1 ó 2 semanas sin necesidad de interrumpir la terapia. Cuando se prescriba INTELENCE a mujeres, el prescriptor ha de ser conocedor de que la incidencia de exantema es mayor en las mujeres (ver sección REACCIONES ADVERSAS).

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en los pacientes de edad avanzada es limitada: en los ensayos de fase III, 6 pacientes de 65 años o mayores y 53 pacientes de 56 a 64 años de edad, recibieron INTELENCE. El tipo y la incidencia de las reacciones adversas en los pacientes mayores de 55 años fueron similares a las observadas en los pacientes de menos edad [ver POSOLOGÍA y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS].

Embarazo

Debido a que la exposición a etravirina aumenta durante el embarazo, se debe tener precaución en aquellas pacientes embarazadas que requieran medicación concomitante o tengan comorbilidades que puedan aumentar aún más la exposición de etravirina.

Pacientes con enfermedades concomitantes

Insuficiencia hepática

Etravirina se metaboliza y elimina principalmente por el hígado y se une fuertemente a las proteínas plasmáticas. Se pueden esperar efectos de la fracción no unida (no han sido estudiados), por lo tanto, se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. INTELENCE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), por lo que no se recomienda su uso en este tipo de pacientes [ver POSOLOGÍA y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS].

Pacientes coinfectados por VHB (virus de la hepatitis B) y/o VHC (virus de la hepatitis C)

Se debe tener precaución en pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis B o C, ya que los datos actuales disponibles son limitados. No se puede excluir un aumento potencial del riesgo de aumento de las enzimas hepáticas.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y

en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

7078

Síndrome de reconstitución inmune

Los pacientes infectados por el VIH que presentan una inmunodeficiencia grave cuando se inicia el TARC (Tratamiento Antirretroviral Combinado), pueden mostrar una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o latentes y provocar situaciones clínicas graves o un empeoramiento de los síntomas. Por lo general, estas reacciones se observan en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y proceder a su tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo para el comienzo es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de iniciar el tratamiento [ver REACCIONES ADVERSAS].

Osteonecrosis

Aunque la etiología se considera multifactorial (incluyendo el uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunosupresión grave, mayor índice de masa corporal), se han notificado casos de osteonecrosis concretamente en pacientes con la enfermedad del VIH avanzada y/o exposición crónica a TARC. Se debe informar a los pacientes que soliciten asesoramiento médico si presentan dolor y/o rigidez en las articulaciones o dificultad del movimiento.

Interacciones con otros medicamentos

No se recomienda combinar etravirina con tipranavir/ritonavir, debido a una interacción farmacocinética marcada (disminución del 76% del AUC de etravirina) que podría afectar significativamente a la respuesta a etravirina.

Para más información sobre las interacciones con otros medicamentos ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que afectan a la exposición de etravirina

Etravirina se metaboliza por las enzimas CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19, y a continuación los metabolitos sufren glucuronidación por la uridina difosfato glucuronosil transferasa (UDPGT). Los medicamentos que inducen las enzimas CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19 pueden aumentar el aclaramiento de etravirina, lo que reduce su concentración plasmática.

La administración conjunta de INTELENCE y medicamentos que inhiben las enzimas CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19 puede disminuir el aclaramiento de etravirina y, por consiguiente, incrementar su concentración plasmática.

Medicamentos afectados por el uso de etravirina

Etravirina es un inductor débil de la CYP3A4. La administración conjunta de INTELENCE con medicamentos metabolizados principalmente por la CYP3A4, puede disminuir las concentraciones

plasmáticas de dichos medicamentos, lo que podría reducir o acortar sus efectos terapéuticos. Etravirina es un inhibidor débil de las enzimas CYP2C9 y CYP2C19. Etravirina es también un inhibidor débil de la glucoproteína P. La administración conjunta con medicamentos metabolizados principalmente por las enzimas CYP2C9 o CYP2C19 o transportados por la glucoproteína P, puede elevar las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo que podría aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos o alterar su perfil de reacciones adversas.

En la tabla 8 se enumeran las interacciones conocidas y teóricas con determinados medicamentos antirretrovirales y de otros tipos.

7078

Tabla de interacciones

En la tabla 8 se enumeran las interacciones entre etravirina y los medicamentos administrados de forma simultánea (el aumento se indica con "↑", la disminución con "↓", la ausencia de cambios con "↔", no realizado con "NR" y el intervalo de confianza con "IC").

Tabla 8: INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por áreas terapéuticas	Efectos en los niveles del fármaco Media por mínimos cuadrados (90% IC; 1,00 = No efecto)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
ANTI-INFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
ITIAN		
Didanosina 400 mg una vez al día	<u>didanosina</u> AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C _{min} NR C _{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C _{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) C _{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	No se ha visto efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de didanosina y etravirina. INTELENCE y didanosina se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día	<u>tenofovir</u> AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C _{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) C _{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C _{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) C _{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	No se ha visto efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de tenofovir y etravirina. INTELENCE y tenofovir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Otros ITIAN	No estudiados, pero basándose en la vía principal de eliminación renal para los otros ITIAN (p. ej., abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina y zidovudina) no se esperan interacciones.	Se puede utilizar etravirina con estos ITIAN sin ajuste de dosis.
ITINAN		



FARM. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

7078

<p>Efavirenz Nevirapina rilpivirina</p>	<p>La combinación de dos ITINAN no ha demostrado ser beneficiosa. El uso concomitante de INTELENCE con efavirenz o nevirapina puede producir una disminución significativa en la concentración plasmática de etravirina y pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE. El uso concomitante de INTELENCE con rilpivirina puede producir una disminución en la concentración plasmática de rilpivirina y pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina.</p>	<p>No se recomienda la coadministración de INTELENCE con otros</p>	<p>TINAN.</p>
<p><i>IP VIH sin potenciar (es decir, sin administración conjunta de ritonavir a dosis bajas)</i></p>			
<p>Nelfinavir</p>	<p>No estudiado. Es de esperar que INTELENCE aumente las concentraciones plasmáticas de nelfinavir.</p>	<p>No se recomienda la administración conjunta de INTELENCE con nelfinavir.</p>	
<p>Indinavir</p>	<p>El uso concomitante de INTELENCE con indinavir puede producir una disminución significativa en la concentración plasmática de indinavir y pérdida del efecto terapéutico de indinavir.</p>	<p>No se recomienda la administración conjunta de INTELENCE con indinavir.</p>	
<p><i>IP VIH potenciados (con ritonavir a dosis bajas)</i></p>			
<p>Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día</p>	<p><u>tipranavir</u> AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C_{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) C_{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C_{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C_{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)</p>	<p>No se recomienda la administración conjunta de tipranavir/ritonavir e INTELENCE (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).</p>	
<p>Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dos veces al día</p>	<p><u>amprenavir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C_{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) C_{max} ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>etravirina</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a</p>	<p>Amprenavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir pueden requerir disminución de dosis cuando son administrados conjuntamente con INTELENCE. El uso de solución oral se puede considerar para reducir la dosis.</p>	
<p>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día</p>	<p><u>atazanavir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C_{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) C_{max} ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>etravirina</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C_{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) C_{max} ↑ 1,30 (1,17-1,44)</p>	<p>INTELENCE y atazanavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.</p>	
<p>Darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día</p>	<p><u>darunavir</u> AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C_{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) C_{max} ↔ 1,11 (1,01-1,22)</p>	<p>INTELENCE y darunavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis (ver también sección</p>	

7078

	<u>etravirina</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) Cmin ↓ 0,51 (0,44-0,61) Cmax ↓ 0,68 (0,57-0,82)	Propiedades Farmacodinámicas)
Lopinavir/ritonavir (comprimido) 400/100 mg dos veces al día	<u>lopinavir</u> AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) Cmin ↓ 0,80 (0,73-0,88) Cmax ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) Cmin ↓ 0,55 (0,49-0,62) Cmax ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE y lopinavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg dos veces al día	<u>saquinavir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) Cmin ↓ 0,80 (0,46-1,38) Cmax ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) Cmin ↓ 0,71 (0,58-0,87) Cmax ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE y saquinavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Antagonistas de CCR5		
Maraviroc 300 mg dos veces al día Maraviroc/darunavir/ritonavir 150/600/100 mg dos veces al día	<u>maraviroc</u> AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) Cmin ↓ 0,61 (0,53-0,71) Cmax ↓ 0,40 (0,28-0,57) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) Cmin ↔ 1,08 (0,98-1,19) Cmax ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>maraviroc*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57-3,74) Cmin ↑ 5,27 (4,51-6,15) Cmax ↑ 1,77 (1,20-2,60) * comparado con maraviroc 150 mg dos veces al día	La dosis recomendada de maraviroc combinado con INTELENCE en presencia de inhibidores potentes de la CYP3A (p. ej., IP potenciados) es de 150 mg dos veces al día excepto para fosamprenavir/ritonavir (dosis de maraviroc de 300 mg dos veces al día). No es necesario ajustar la dosis de INTELENCE. Ver también sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Inhibidores de la fusión		
Enfuvirtida 90 mg dos veces al día	<u>etravirina*</u> AUC ↔ ^a C0h ↔ ^a Concentraciones de enfuvirtida no estudiadas, no se espera ningún efecto. * basado en análisis de farmacocinética poblacional	No se espera interacción entre INTELENCE y enfuvirtida si se administran juntos.
Inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa		

7078

<p>Dolutegravir 50 mg una vez al día</p> <p>Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg una vez al día + 600/100 mg dos veces al día</p> <p>Dolutegravir + Lopinavir/ritonavir 50 mg una vez al día + 400/100 mg dos veces al día</p>	<p><u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C_{min} ↓ 0,12 (0,09-0,16) C_{max} ↓ 0,48 (0,43-0,54)</p> <p><u>etravirina</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a</p> <p><u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C_{min} ↓ 0,63 (0,52-0,77) C_{max} ↓ 0,88 (0,78-1,00)</p> <p><u>etravirina</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a</p> <p><u>dolutegravir</u> AUC ↔ 1,11(1,02-1,20) C_{min} ↑ 1,28 (1,13-1,45) C_{max} ↔ 1,07 (1,02-1,13)</p> <p><u>etravirina</u> AUC ↔^a C_{min} ↔^a C_{max} ↔^a</p>	<p>Etravirina redujo significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. El efecto de etravirina en las concentraciones plasmáticas de dolutegravir fue mitigado por la administración conjunta de darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir, y es de esperar que sea mitigado con atazanavir/ritonavir.</p> <p>INTELENCE solo se debe utilizar con dolutegravir cuando se administre conjuntamente con atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o lopinavir/ritonavir. Esta combinación se puede utilizar sin ajuste de dosis.</p>
<p>Raltegravir 400 mg dos veces al día</p>	<p><u>raltegravir</u> AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C_{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) C_{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15)</p> <p><u>etravirina</u> AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C_{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) C_{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)</p>	<p>INTELENCE y raltegravir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.</p>
ANTIARRÍTMICOS		
<p>Digoxina 0,5 mg dosis única</p>	<p><u>Digoxina</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C_{min} NR C_{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)</p>	<p>La combinación de INTELENCE y digoxina puede utilizarse sin ajuste de dosis. Se recomienda un seguimiento de las concentraciones de digoxina cuando se administra conjuntamente con INTELENCE.</p>
<p>Amiodarona Bepridilo Disopiramida Flecainida Lidocaina (sistémica) Mexiletina Propafenona</p>	<p>No estudiado. Es de esperar que INTELENCE disminuya las concentraciones plasmáticas de estos antiarrítmicos.</p>	<p>Hay que tener precaución y, si es posible, se recomienda un seguimiento de la concentración terapéutica de los antiarrítmicos que se administran conjuntamente con INTELENCE.</p>



Quinidina		
ANTIBIÓTICOS		
Azitromicina	No estudiado. Dado que azitromicina se elimina por excreción biliar, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas con INTELENCE.	INTELENCE y azitromicina se pueden utilizar sin ajuste de dosis. 7079
Claritromicina 500 mg dos veces al día	<u>claritromicina</u> AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) Cmin ↓ 0,47 (0,38-0,57) Cmax ↓ 0,66 (0,57-0,77) <u>14-hidroxi-claritromicina</u> AUC ↑ 1,21 (1,05 -1,39) Cmin ↔ 1,05 (0,90-1,22) Cmax ↑ 1,33 (1,13-1,56) <u>etravirina</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) Cmin ↑ 1,46 (1,36-1,58) Cmax ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Etravirina redujo la exposición a claritromicina; no obstante, aumentó las concentraciones del metabolito activo, 14-hidroxi-claritromicina. Dado que la actividad de la 14- hidroxi-claritromicina frente al complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) es reducida, la actividad general frente a este patógeno puede resultar alterada; por eso, se debe tener en cuenta alternativas a la claritromicina para el tratamiento de las infecciones por el MAC.
ANTICOAGULANTES		
Warfarina	No estudiado. Es de esperar que INTELENCE aumente las concentraciones plasmáticas de warfarina.	Se recomienda un seguimiento del cociente internacional normalizado cuando se administre warfarina en combinación con INTELENCE.
ANTIÉPILEPTICOS		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	No estudiado. Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina.	No se recomienda la combinación.
ANTIMALARICOS		
Artemether/ Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosis a 0, 8, 24, 36, 48, y 60 horas	<u>artemeter</u> AUC ↓ 0,62 (0,48 0,80) Cmin ↓ 0,82 (0,67 1,01) Cmax ↓ 0,72 (0,55 0,94) <u>dihidroartemisinina</u> AUC ↓ 0,85 (0,75 0,97) Cmin ↓ 0,83 (0,71 0,97) Cmax ↓ 0,84 (0,71 0,99) <u>lumefantrina</u> AUC ↓ 0,87 (0,77 0,98)	Se recomienda un seguimiento estrecho de la respuesta a los antimaláricos cuando se administran conjuntamente INTELENCE y artemeter/lumefantrina ya que se ha observado una disminución de la exposición de artemeter y/o su metabolito activo, dihidroartemisinina que

A

	<p>C_{min} ↔ 0,97 (0,83 1,15) C_{max} ↔ 1,07 (0,94 1,23) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,10 (1,06 1,15) C_{min} ↔ 1,08 (1,04 1,14) C_{max} ↔ 1,11 (1,06 1,17)</p>	<p>puede disminuir la eficacia de los antimaláricos. No es necesario ajustar la dosis de INTELENCE.</p>
--	--	---

ANTIMICÓTICOS

<p>Fluconazol 200 mg una vez al día por la mañana.</p>	<p><u>fluconazol</u> AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C_{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) C_{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) <u>etravirina</u> AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C_{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) C_{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91)</p>	<p>INTELENCE y fluconazol se pueden utilizar sin ajuste de dosis.</p>
---	---	---

7078

<p>Voriconazol 200 mg dos veces al día</p>	<p><u>voriconazol</u> AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C_{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) C_{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) <u>etravirina</u> AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C_{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) C_{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)</p>	<p>INTELENCE y voriconazol se pueden utilizar sin ajuste de dosis.</p>
---	--	--

<p>Itraconazol Ketoconazol Posaconazol</p>	<p>No estudiado. <u>Posaconazol</u>, un inhibidor potente de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. <u>Itraconazol</u> y <u>ketoconazol</u> son inhibidores potentes y a la vez sustratos de la enzima CYP3A4. El uso sistémico concomitante de itraconazol o ketoconazol e INTELENCE puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. Al mismo tiempo, INTELENCE puede reducir las concentraciones plasmáticas de itraconazol o ketoconazol.</p>	<p>INTELENCE y estos antimicóticos se pueden utilizar sin ajuste de dosis.</p>
--	---	--

ANTIMICOBACTERIANOS

<p>Rifampicina Rifapentina</p>	<p>No estudiado. Rifampicina y rifapentina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina. INTELENCE debe utilizarse en combinación con un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado. Rifampicina está contraindicada en combinación con IP potenciados.</p>	<p>No se recomienda la combinación.</p>
---	---	---

<p>Rifabutina 300 mg una vez al día</p>	<p>Con un IP potenciado: No se ha realizado ningún estudio de interacciones. Teniendo en cuenta los datos históricos, se podría esperar una disminución de la exposición de etravirina mientras que se podría esperar un aumento de la exposición de rifabutina y especialmente de la</p>	<p>La combinación de INTELENCE con un IP potenciado y rifabutina se debe utilizar con precaución debido al riesgo de disminución de las exposiciones de etravirina y el riesgo de aumento de las</p>
--	--	--

	<p>25-O-desacetil-rifabutinina.</p> <p>Sin un IP potenciado (fuera de la indicación recomendada para etravirina):</p> <p><u>rifabutinina</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C_{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) C_{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03)</p> <p><u>25-O-desacetil-rifabutinina</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C_{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) C_{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00)</p> <p><u>etravirina</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C_{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) C_{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)</p>	<p>exposiciones de rifabutinina y 25-O-desacetil-rifabutinina. Se recomienda un seguimiento estrecho de la respuesta virológica y de las reacciones adversas asociadas con rifabutinina.</p> <p>Por favor, revise la ficha técnica del IP potenciado para ver el ajuste de dosis de rifabutinina que se tiene que utilizar.</p> <p style="text-align: right; font-size: 2em;">7 0 7 8</p>
ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA FRENTE A VIRUS DE LA HEPATITIS C (HCV)		
<p>Boceprevir 800 mg de boceprevir 3 veces al día + 200 mg de etravirina cada 12 horas</p>	<p><u>boceprevir</u> AUC ↑ 1,10 (0,94-1,28) C_{max} ↑ 1,10 (0,94-1,29) C_{min} ↓ 0,88 (0,66-1,17)</p> <p><u>etravirina</u> AUC ↓ 0,77 (0,66-0,91) C_{max} ↓ 0,76 (0,68-0,85) C_{min} ↓ 0,71 (0,54-0,95)</p>	<p>No se ha evaluado directamente la importancia clínica de las reducciones en los parámetros farmacocinéticos de etravirina y de la C_{min} de boceprevir en el contexto del tratamiento combinado con antirretrovirales para el VIH los cuales también afectan a la farmacocinética de etravirina y/o boceprevir. Se recomienda una mayor monitorización clínica y de laboratorio para la supresión del VIH y VHC.</p>
<p>Ribavirina</p>	<p>No estudiado, pero dado que ribavirina se elimina por vía renal, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas con INTELENCE.</p>	<p>La combinación de INTELENCE y ribavirina se puede utilizar sin ajuste de dosis.</p>
<p>Telaprevir 750 mg cada 8 horas</p>	<p><u>telaprevir</u> AUC ↓ 0,84 (0,71-0,98) C_{max} ↓ 0,90 (0,79-1,02) C_{min} ↓ 0,75 (0,61-0,92)</p> <p><u>etravirina</u> AUC ↔ 0,94 (0,85-1,04) C_{max} ↔ 0,93 (0,84-1,03) C_{min} ↔ 0,97 (0,86-1,10)</p>	<p>La combinación de INTELENCE y telaprevir puede ser usada sin ajustes de dosis.</p>
BENZODIAZEPINAS		
<p>Diazepam</p>	<p>No estudiado, etravirina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de diazepam.</p>	<p>Se deben considerar alternativas al diazepam.</p>
CORTICOSTEROIDES		
<p>Dexametasona (sistémica)</p>	<p>No estudiado. Dexametasona puede reducir las concentraciones plasmáticas de etravirina</p>	<p>Dexametasona administrada por vía sistémica se debe utilizar</p>

[Handwritten signature]

		con precaución o se deben considerar alternativas, particularmente en uso crónico.
ANTICONCEPTIVOS ESTROGÉNICOS		
Etinilestradiol 0,035 mg una vez al día Noretindrona 1 mg una vez al día	<u>etinilestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C _{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) C _{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) <u>noretindrona</u> AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C _{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) C _{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	La combinación de anticonceptivos con estrógenos y/o progesterona con INTELENCE puede utilizarse sin ajuste de dosis. 7078
PLANTAS MEDICINALES		
Hipérico (hierba de San Juan, <i>Hypericum perforatum</i>)	No estudiado. El hipérico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina.	No se recomienda la combinación.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Atorvastatina 40 mg una vez al día	<u>atorvastatina</u> AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C _{min} NR C _{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-hidroxi-atorvastatina</u> AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C _{min} NR C _{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	La combinación de INTELENCE y atorvastatina se puede administrar sin ningún ajuste de dosis, sin embargo, la dosis de atorvastatina puede necesitar modificación según la respuesta clínica.
Fluvastatina Lovastatina Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	No estudiado. No se esperan interacciones entre <u>pravastatina</u> e INTELENCE. <u>Lovastatina</u> , <u>rosuvastatina</u> y <u>simvastatina</u> son sustratos de la CYP3A4 y la administración conjunta con INTELENCE puede reducir la concentración plasmática del inhibidor de la HMG-CoA reductasa. <u>Fluvastatina</u> y <u>rosuvastatina</u> son metabolizados por la CYP2C9 y la administración conjunta con INTELENCE puede aumentar la concentración plasmática del inhibidor de la HMG-CoA reductasa.	Puede ser necesario ajustar la dosis de estos inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H₂		
Ranitidina 150 mg dos veces al día	<u>etravirina</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C _{min} NR C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE se puede administrar con antagonistas del receptor H ₂ sin ajuste de dosis.

AS

7078

IMMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	No estudiado. Etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus o tacrolimus.	La administración conjunta con inmunosupresores sistémicos debe hacerse con precaución porque las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus o tacrolimus pueden verse afectadas por la administración conjunta de INTELENCE.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona Rango de dosis individual de 60 mg a 130 mg una vez al día	<u>R(-) metadona</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) <u>S(+) metadona</u> AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C _{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) C _{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	No fue requerido modificar la dosis de metadona en función de la situación clínica durante o después del período de administración conjunta con INTELENCE.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil 50 mg dosis única Vardenafilo Tadalafilo	<u>sildenafil</u> AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C _{min} NR C _{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-desmetil-sildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C _{min} NR C _{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Puede ser necesario ajustar la dosis de los inhibidores de la PDE-5 si se administran junto con INTELENCE para conseguir el efecto clínico deseado.
INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA		
Clopidogrel	Los datos <i>in vitro</i> muestran las propiedades inhibitorias de etravirina sobre el CYP2C19. Por tanto, es posible que etravirina pueda inhibir el metabolismo de clopidogrel a su metabolito activo debido a la inhibición <i>in vivo</i> del CYP2C19. No se ha demostrado la relevancia clínica de esta interacción.	Como precaución, se recomienda desaconsejar el uso concomitante de etravirina y clopidogrel.
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol 40 mg una vez al día	<u>etravirina</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C _{min} NR C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	Se puede administrar INTELENCE con inhibidores de la bomba de protones sin ajuste de dosis.
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)		
Paroxetina 20 mg una vez al día	<u>paroxetina</u> AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C _{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02)	INTELENCE se puede administrar con paroxetina sin ajuste de dosis.

	Cmax ↔ 1,06 (0,95-1,20) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) Cmin ↔ 1,07 (0,98-1,17) Cmax ↔ 1,05 (0,96-1,15)	
--	--	--

^a Comparación basado en un control histórico

Nota: en los estudios de interacciones farmacológicas se utilizaron diferentes formulaciones y/o dosis de etravirina que dieron lugar a exposiciones similares, por lo que las interacciones que son relevantes para una formulación, lo son para la otra.

7078

Población pediátrica

Los estudios de interacciones sólo han sido llevados a cabo en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y por tanto, reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, a la hora de determinar la seguridad del feto, se deben tener en cuenta tanto los datos en animales como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

Se ha observado que INTELENCE atraviesa la placenta en ratas embarazadas, pero no se sabe si también ocurre en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en relación al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal [ver DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD]. Atendiendo a los datos en animales, el riesgo de malformaciones en humanos es poco probable. Los datos clínicos no generan preocupación por la seguridad, aunque son limitados.

Lactancia

Se desconoce si la etravirina se excreta en la leche materna. Como recomendación general, con el fin de evitar la transmisión vertical del VIH (transmisión de madre a hijo), se recomienda que bajo ninguna circunstancia las madres infectadas por el VIH den lactancia materna a sus hijos.

Fertilidad

No hay datos disponibles en seres humanos acerca del efecto de etravirina sobre la fertilidad. En ratas no se han observado efectos del tratamiento con etravirina sobre el apareamiento ni la fertilidad [ver DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD].

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de INTELENCE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se han notificado reacciones adversas, como somnolencia y vértigo en pacientes tratados con INTELENCE, con frecuencia similar a placebo (ver REACCIONES ADVERSAS). No hay indicios de que INTELENCE pueda alterar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas, pero hay que tener en cuenta el perfil de reacciones adversas del medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

FARM. HUI HING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

La evaluación de la seguridad está basada en los datos de 1.203 pacientes adultos infectados por el VIH que habían recibido tratamiento antirretroviral en los ensayos de fase III controlados con placebo DUET-1 y DUET-2, de los cuales 599 recibieron INTELENCE (200 mg dos veces al día) [ver PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS]. En estos ensayos agrupados, la mediana de la exposición de los pacientes del grupo de INTELENCE fue de 52,3 semanas.

7078

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con más frecuencia (incidencia $\geq 10\%$ en el grupo de INTELENCE) de todas las intensidades que se dieron en los ensayos en fase III fueron exantema (19,2% en el grupo de INTELENCE y 10,9% en el grupo placebo), diarrea (18,0% en el grupo de INTELENCE y 23,5% en el grupo placebo), náuseas (14,9% en el grupo de INTELENCE y 12,7% en el grupo placebo) y cefalea (10,9% en el grupo de INTELENCE y 12,7% en el grupo placebo). Las tasas de abandonos debidas a alguna reacción adversa fueron de 7,2% en los pacientes tratados con INTELENCE y de 5,6% en los tratados con placebo. La RAM más frecuente que ocasionó el abandono fue el exantema (2,2% en el grupo de INTELENCE y 0% en el de placebo).

En la mayoría de los casos el exantema fue de leve a moderado, generalmente macular a maculopapular o eritematoso, apareció casi siempre en la segunda semana de tratamiento y fue infrecuente después de la semana 4. El exantema frecuentemente desapareció de forma espontánea y, por lo general, se resolvió entre 1 y 2 semanas de tratamiento [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

La incidencia de exantema en el grupo de INTELENCE fue mayor en las mujeres que en los hombres, en los ensayos DUET (exantema de Grado ≥ 2 fue reportada en 9/60 [15.0%] de mujeres frente a 51/539 [9.5%] de hombres; discontinuaciones debido a exantema fueron reportadas en 3/60 [5.0%] de mujeres versus 10/539 [1.9%] de hombres) (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). No hubo diferencias entre los sexos en cuanto a la gravedad o la suspensión del tratamiento para el exantema. Los datos clínicos son limitados y no se puede descartar un aumento del riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de reacción cutánea asociada a los ITINAN [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 9 se resumen las RAM de intensidad moderada o mayor (grado ≥ 2) notificadas en los pacientes tratados con INTELENCE (tratamiento de base está indicado como "TB"). Las alteraciones analíticas que se consideran RAM se incluyen en un párrafo a continuación de la tabla 9. Las reacciones adversas se enumeran por clasificación por órganos y sistemas y por la frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas raras y muy raras no pueden ser detectadas basado en el número de pacientes incluidos en los ensayos DUET.

Tabla 9: Ensayos DUET-1 y DUET-2

Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Categoría de frecuencia	RAM (INTELENCE + TB en comparación con placebo + TB)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	frecuentes	trombocitopenia (1,3% y 1,5%), anemia (4,0% y 3,8%)
Trastornos del sistema Inmunológico	poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune (0,2% y 0,3%), hipersensibilidad al medicamento (0,8% y 1,2%)



7 0 7 8

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	frecuentes	diabetes mellitus (1,3% y 0,2%), hiperglucemia (1,5% y 0,7%), hipercolesterolemia (4,3% y 3,6%), hipertrigliceridemia (6,3% y 4,3%), hiperlipidemia (2,5% y 1,3%)
	poco frecuentes	anorexia (0,8% y 1,5%), dislipidemia (0,8% y 0,3%)
Trastornos psiquiátricos	frecuentes	ansiedad (1,7% y 2,6%), insomnio (2,7% y 2,8%)
	poco frecuentes	estado de confusión (0,2% y 0,2%), desorientación (0,2% y 0,3%), pesadillas (0,2% y 0,2%), trastornos del sueño (0,5% y 0,5%), nerviosismo (0,2% y 0,3%), sueños anómalos (0,2% y 0,2%)
Trastornos del sistema Nervioso	frecuentes	neuropatía periférica (3,8% y 2,0%), cefalea (3,0% y 4,5%)
	poco frecuentes	convulsión (0,5% y 0,7%), síncope (0,3% y 0,3%), amnesia (0,3% y 0,5%), temblor (0,2% y 0,3%), somnolencia (0,7% y 0,5%), parestesia (0,7% y 0,7%), hipoestesia (0,5% y 0,2%), hipersomnio (0,2% y 0%), trastorno de atención (0,2% y 0,2%)
Trastornos oculares	poco frecuente	visión borrosa (0,7% y 0%)
Trastornos del oído y del laberinto	poco frecuente	vértigo (0,2% y 0,5%)
Trastornos cardiacos	frecuente	infarto de miocardio (1,3% y 0,3%)
	poco frecuentes	fibrilación auricular (0,2% y 0,2%), angina de pecho (0,5% y 0,3%)
Trastornos vasculares	frecuente	hipertensión (3,2% y 2,5%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	poco frecuentes	broncoespasmo (0,2% y 0%), disnea de esfuerzo (0,5% y 0,5%)
Trastornos Gastrointestinales	frecuentes	enfermedad por reflujo gastroesofágico (1,8% y 1,0%), diarrea (7,0% y 11,3%), vómitos (2,8% y 2,8%), náuseas (5,2% y 4,8%), dolor abdominal (3,5% y 3,1%), flatulencia (1,5% y 1,0%), gastritis (1,5% y 1,0%)
	poco frecuentes	pancreatitis (0,7% y 0,3%), hematemesis (0,2% y 0%), estomatitis (0,2% y 0,2%), estreñimiento (0,3% y 0,5%), distensión abdominal (0,7% y 1,0%), sequedad de boca (0,3% y 0%), arcadas (0,2% y 0%)
Trastornos hepatobiliares	poco frecuentes	hepatitis (0,2% y 0,3%), esteatosis hepática (0,3% y 0%), hepatitis citolítica (0,3% y 0%), hepatomegalia (0,5% y 0,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuente	exantema (10,0% y 3,5%)
	frecuentes	sudoración nocturna (1,0% y 1,0%)
	poco frecuentes	hinchazón facial (0,3% y 0%), hiperhidrosis (0,5% y 0,2%), prurito (0,7% y 0,5%), sequedad de la piel (0,3% y 0,2%)
Trastornos renales y urinarios	frecuente	insuficiencia renal (2,7% y 2,0%)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	poco frecuente	ginecomastia (0,2% y 0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuente	cansancio (3,5% y 4,6%)
	poco frecuente	lentitud (0,2% y 0%)

7078

Otras reacciones adversas de intensidad al menos moderada observadas en ensayos clínicos fueron edema angioneurótico, eritema multiforme e ictus hemorrágico, cada uno notificado en no más del 0,5% de los pacientes. Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (con frecuencia rara; <0,1%) y necrólisis epidérmica tóxica (con frecuencia muy rara; <0,01%) durante el desarrollo clínico de INTELENCE.

Alteraciones analíticas

Las alteraciones analíticas (de grado 3 ó 4) observadas durante el tratamiento que se consideraron RAM y que se notificaron en $\geq 2\%$ de los pacientes del grupo de INTELENCE con respecto al grupo placebo fueron, respectivamente, elevación de la amilasa (8,9% y 9,4%), creatinina (2,0% y 1,7%), lipasa (3,4% y 2,6%), colesterol total (8,1% y 5,3%), lipoproteínas de baja densidad (LDL) (7,2% y 6,6%), triglicéridos (9,2% y 5,8%), glucosa (3,5% y 2,4%), alanina aminotransferasa (ALT) (3,7% y 2,0%) y aspartato aminotransferasa (AST) (3,2% y 2,0%), y reducción de la cifra de neutrófilos (5,0% y 7,4%) y recuento de leucocitos (2,0% y 4,3%).

Descripción de algunas reacciones adversas

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

Síndrome de reconstitución inmune

En el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), los pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia grave pueden presentar desde una reacción inflamatoria hasta infecciones oportunistas asintomáticas o latentes. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves); sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis particularmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad de VIH avanzada o largo tiempo de exposición a terapia antirretroviral combinada. No se conoce la frecuencia de esto (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). ESPECIALES DE EMPLEO

Población pediátrica (de entre 6 y 18 años de edad)

La evaluación de la seguridad en niños y adolescentes está basada en el análisis a la semana 48 del estudio PIANO, ensayo Fase II de un solo brazo, en el cual 101 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales, de entre 6 y 18 años de edad y con un peso de al menos 16 kg, recibieron INTELENCE en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS). La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos fue comparable a las observadas en adultos. El exantema fue notificado con más frecuencia en mujeres que en hombres (exantema de grado ≥ 2 fue notificado en 13/64 [20,3%] mujeres frente a 2/37 [5,4%] hombres; las interrupciones de tratamiento debido a exantema ocurrieron en 4/64 mujeres [6,3%] frente a 0/37 hombres [0%]) (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO). En general, el exantema fue de intensidad leve a



moderada, de tipo macular/papular y durante la segunda semana de tratamiento. En la mayoría de los casos el exantema fue autolimitado y se resolvió durante la primera semana de tratamiento.

Otras poblaciones especiales

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o C

En el conjunto de los análisis obtenidos de los ensayos DUET-1 y DUET-2, la incidencia de los acontecimientos hepáticos tendió a ser más alta en sujetos coinfectados tratados con INTELENCE, en comparación con los sujetos coinfectados del grupo placebo. INTELENCE se debe utilizar con precaución en estos pacientes (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO Y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS)

7078

Reacciones adversas notificadas tras la comercialización de INTELENCE

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con INTELENCE, incluyendo Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos. Estas reacciones de hipersensibilidad se caracterizan por erupción, fiebre y algunas veces afectación orgánica (incluyendo, aunque no únicamente, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, mialgias o artralgias, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis, o eosinofilia) ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay datos en relación a los síntomas que aparecen con una sobredosis de INTELENCE, pero es posible que los síntomas más frecuentes sean las reacciones adversas que con más frecuencia se asocian a INTELENCE, por ejemplo, exantema, diarrea, náuseas y cefalea. No existe un antídoto específico para la sobredosis con INTELENCE. El tratamiento de la sobredosis con INTELENCE consiste en tomar medidas generales de apoyo, incluyendo seguimiento de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente. Si se indica, se procederá a la eliminación de la sustancia activa no absorbida mediante inducción del vómito. La administración de carbón activado también se puede utilizar para ayudar con la eliminación de la sustancia activa no absorbida. Dado que la etravirina presenta una elevada unión a las proteínas, no es probable que la diálisis consiga la eliminación de cantidades significativas de la sustancia activa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

FARM. HUEL PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168



7078

PRESENTACIÓN

INTELENCE 200 mg comprimidos se presenta como comprimidos ovalados, biconvexos de color blanco a blanquecinos, grabado con "T200" de un lado. Se proporciona en frascos conteniendo 60 comprimidos.

ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C, en su envase original. Mantener el frasco bien cerrado a fin de protegerlo de la humedad. No quitar los saquitos con desecante.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los pacientes que no pueden tragar el/los comprimidos enteros pueden disolverlo/s en un vaso de agua. El paciente debe seguir las instrucciones siguientes:

- colocar el/los comprimido/s en 5 ml de agua (1 cucharilla), o al menos suficiente líquido para cubrir el medicamento,
- remover bien hasta que el agua parezca lechosa;
- si se desea, añadir más agua o bien zumo de naranja o leche (los pacientes no deben poner los comprimidos directamente en zumo de naranja o leche sin antes añadir agua);
- beber inmediatamente;
- enjuagar el vaso varias veces con agua, zumo de naranja o leche y tragar completamente cada vez sin dejar nada para asegurar que el paciente toma la dosis completa.

Se debe evitar el uso de agua caliente (> 40°C) o bebidas gaseosas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.574

Fabricado por:

Janssen-Cilag S.p.A.

Via C. Janssen

Borgo S. Michele

04010 Latina, ITALIA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, ARGENTINA

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Fecha de última revisión:

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Prospecto: Información para el Paciente
INTELENCE 200 mg
Etravirina
comprimidos

7078

Industria Italiana

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted, y no debe dárselo a otras personas. Puede ser perjudicial para ellos, aunque tengan los mismos síntomas que usted.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es INTELENCE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar INTELENCE
3. Cómo tomar INTELENCE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de INTELENCE
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES INTELENCE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

INTELENCE contiene el principio activo etravirina. INTELENCE es un medicamento que se emplea en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). INTELENCE pertenece a un grupo de medicamentos contra el VIH llamados inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa (INNTRs).

INTELENCE actúa reduciendo la cantidad de VIH en el organismo. De este modo, su sistema inmunológico mejorará y disminuirá el riesgo de sufrir enfermedades relacionadas con la infección por el VIH.

INTELENCE se utiliza combinado con otros medicamentos contra el VIH para tratar a adultos y niños de 6 años de edad y mayores infectados por el VIH y que ya han utilizado otros medicamentos contra el VIH.

Su médico le explicará la combinación de medicamentos más conveniente para usted.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR INTELENCE

No tome INTELENCE

- si es alérgico (hipersensible) a etravirina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Estos componentes están incluidos en la sección 6.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar INTELENCE.

INTELENCE no cura la infección por el VIH. Forma parte de un tratamiento que reduce la cantidad de virus en la sangre. Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

Las personas que toman INTELENCE pueden aún contraer infecciones u otras enfermedades que se asocian a la infección por el VIH. Debe mantener un contacto regular con su médico.

Población mayor

INTELENCE sólo se ha empleado en un número reducido de pacientes de 65 años de edad o mayores. Si pertenece a este grupo de edad, hable del uso de INTELENCE con su médico.

Problemas de los huesos

Algunos pacientes tomando terapia antirretroviral combinada pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo causado por la pérdida del suministro de la sangre al hueso). La duración de la terapia antirretroviral combinada, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunosupresión grave, el aumento del índice de masa corporal, entre otros, puede ser alguno de tantos factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. Los signos de la osteonecrosis son rigidez de las articulaciones, dolores y molestias (especialmente de cadera, rodilla y hombro) y dificultad en el movimiento. Si usted nota alguno de estos síntomas, por favor consulte a su médico.

Informe a su médico sobre su situación

Compruebe los puntos siguientes e informe a su médico si se encuentra en alguna de estas situaciones.

- Informe a su médico si presenta una **erupción**. Cuando se produce una erupción, suele aparecer poco después de empezar el tratamiento contra el VIH con INTELENCE y suele desaparecer en una o dos semanas, aunque continúe tomando el medicamento. Ocasionalmente durante el tratamiento con INTELENCE, puede sufrir una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica que incluye erupción y fiebre pero también hinchazón de la cara, lengua o garganta, dificultad para respirar o tragar) que puede poner en peligro la vida. Por favor, contacte con su médico inmediatamente si desarrolla una reacción de hipersensibilidad. Su médico le aconsejará sobre cómo tratar los síntomas y le indicará si debe interrumpir el tratamiento con INTELENCE. Si ha interrumpido el tratamiento debido a una reacción de hipersensibilidad, no debe volver a comenzar el tratamiento con INTELENCE.

- Informe a su médico si tiene o ha tenido **problemas de hígado**, incluidas las hepatitis B y/o C. Su médico puede evaluar la gravedad de su trastorno hepático antes de decidir si puede utilizar INTELENCE.
- Informe a su médico si aprecia algún **cambio de la forma del cuerpo o de la grasa corporal**. Si toma una combinación de medicamentos contra el VIH, es posible que la grasa corporal aumente, disminuya o se redistribuya.
- Informe a su médico inmediatamente si observa algún **síntoma de infecciones**. En algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y antecedentes de infecciones oportunistas, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación debidos a infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, que le permite combatir las infecciones que puedan haber aunque no hayan dado síntomas evidentes.
- Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

7 0 7 8

Niños y adolescentes

No de este medicamento a niños menores de 6 años de edad o con un peso menor de 16 kg porque aún no se ha establecido todavía el posible beneficio o riesgo.

Toma de INTELENCE con otros medicamentos

INTELENCE puede interaccionar con otros medicamentos. Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente otros medicamentos o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

En la mayoría de los casos, INTELENCE se puede combinar con medicamentos contra el VIH que pertenecen a otro grupo. Sin embargo, hay algunas combinaciones que no se recomiendan. En otros casos puede ser necesario aumentar el seguimiento y/o modificar la dosis del medicamento. Por eso, siempre debe informar a su médico si está tomando otros medicamentos contra el VIH. También es importante que lea atentamente los prospectos que acompañan a estos medicamentos. Siga atentamente las instrucciones de su médico sobre los medicamentos que se pueden combinar.

No se recomienda combinar INTELENCE con ninguno de los siguientes medicamentos:

- tipranavir/ritonavir (medicamento contra el VIH)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para evitar las convulsiones)
- rifampicina porque está contraindicado con inhibidores de la proteasa potenciados y rifapentina (medicamentos para tratar ciertas infecciones, como la tuberculosis).



- productos que contienen hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), (producto de herbolario que se emplea para la depresión).
- Si está tomando alguno de los productos citados, consulte a su médico.

Los efectos de INTELENCE o de otros medicamentos pueden resultar afectados si toma INTELENCE junto con cualquiera de los siguientes medicamentos. Informe a su médico si toma:

- amiodarona, bepridilo, digoxina, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, propafenona y quinidina (medicamentos para tratar determinados trastornos cardíacos, p. ej., alteraciones de los latidos cardíacos)
- warfarina (un medicamento para reducir la coagulación de la sangre). Su médico le hará análisis de sangre.
- fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol (medicamentos para tratar las infecciones por hongos)
- claritromicina, rifabutina (antibióticos)
- artemeter/lumefantrina (un medicamento para tratar la malaria)
- diazepam (medicamento para tratar los problemas para dormir y/o la ansiedad)
- dexametasona (un corticosteroide que se emplea para tratar diversos trastornos, como la inflamación y las reacciones alérgicas)
- boceprevir (un medicamento para tratar la infección por el virus de la hepatitis C)
- atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatin, rosuvastatina, simvastatina (medicamentos que reducen el colesterol)
- ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (inmunosupresores)
- sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo (medicamentos para tratar la disfunción eréctil y/o la hipertensión arterial pulmonar)
- clopidogrel (un medicamento para evitar la formación de coágulos sanguíneos).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, comuníquesele inmediatamente a su médico. Las mujeres embarazadas no deben tomar INTELENCE, salvo que se lo indique específicamente el médico.

Las madres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a su hijo, ya que existe la posibilidad de que el niño contraiga la infección por el VIH.

Conducción y uso de máquinas

No maneje máquinas ni conduzca, si sufre somnolencia o mareos después de tomar sus medicinas.

3. CÓMO TOMAR INTELENCE

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Uso en adultos

La dosis recomendada de INTELENCE es un comprimido de 200 mg dos veces al día.

Tome un comprimido de 200 mg de INTELENCE por la mañana después de una comida.
Tome un comprimido de 200 mg de INTELENCE por la noche después de una comida.

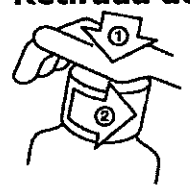
Instrucciones para tomar INTELENCE para todos los pacientes

Es importante que tome INTELENCE después de las comidas. Si toma INTELENCE con el estómago vacío, sólo se absorbe la mitad de la cantidad de INTELENCE. Siga las instrucciones de su médico sobre el tipo de comida que debe tomar con INTELENCE. Trague el/los comprimido/s de INTELENCE enteros con un vaso de agua. No mastique el/los comprimido/s.

7078

- Si no puede tragar el/los comprimido/s de INTELENCE entero/s, podrá hacer lo siguiente:
 - coloque el/los comprimido/s en 5 ml (1 cucharada de té) de agua, o al menos una cantidad de líquido suficiente para cubrir el medicamento,
 - agite bien hasta que el agua tenga aspecto lechoso,
 - si lo desea, puede añadir más agua o bien, jugo de naranja o leche (no ponga los comprimidos en jugo de naranja o leche sin añadir primero agua),
 - bébaselo inmediatamente,
 - enjuague el vaso varias veces con agua, jugo de naranja, o leche y bébase todo el contenido cada vez para asegurarse de que se toma toda la dosis.
- No utilice agua caliente (> 40°C) o bebidas gaseosas cuando tome el/los comprimido/s de INTELENCE.

Retirada del tapón a prueba de niños



El frasco de plástico lleva un tapón a prueba de niños que se abre de la forma siguiente:

- Empuje el tapón de plástico hacia abajo, girándolo al mismo tiempo en sentido contrario a las agujas del reloj.
- Saque el tapón.

Si toma más INTELENCE del que debe

Informe inmediatamente a su médico o a su farmacéutico. Los efectos adversos más frecuentes de INTELENCE son erupción cutánea, diarrea, náuseas, y dolor de cabeza (ver sección "4. Posibles efectos adversos").

Si olvidó tomar INTELENCE

Si se da cuenta **en las 6 horas siguientes a la hora habitual de la toma de INTELENCE**, tome el comprimido tan pronto como sea posible. Tome el comprimido siempre después de una comida. Luego tome la siguiente dosis como lo hace habitualmente. Si se da cuenta **después de 6 horas**, omita esa toma y tome la siguiente a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

No deje de tomar INTELENCE sin hablar antes con su médico



El tratamiento contra el VIH puede aumentar su sensación de bienestar. Aunque sienta mejor, no deje de tomar INTELENCE ni los demás medicamentos contra el VIH. Si lo hace puede aumentar el riesgo de que el virus se haga resistente. Consulte primero a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

7078

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, INTELENCE puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La tasa de frecuencia de efectos adversos asociados con INTELENCE se muestra a continuación.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- erupción cutánea. La erupción suele ser de leve a moderada. En casos raros se ha comunicado un tipo de erupción muy grave que puede llegar a poner en peligro la vida. Por eso, es importante que se ponga inmediatamente en contacto con su médico si presenta una erupción. Su médico le indicará cómo actuar ante sus síntomas y si debe dejar de tomar INTELENCE.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos, ardor de estómago, inflamación del estómago, flatulencia
- cansancio, hormigueo o dolor en manos o pies, entumecimiento, dolor de cabeza, insomnio, ansiedad
- insuficiencia renal, elevación de la presión arterial, ataque cardíaco, diabetes
- acumulación de grasa, sudores nocturnos
- cambios en algunos valores de células sanguíneas o en la bioquímica en sangre. Pueden verse en los análisis correspondientes. Su médico se los explicará. Son ejemplos: reducción de la cifra de glóbulos rojos, reducción de la cifra de plaquetas, aumento o alteraciones de la concentración sanguínea de grasas, aumento de la concentración de colesterol, aumento de la concentración de azúcar.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- angina, irregularidad del ritmo cardíaco
- pérdida de sensibilidad cutánea, sopor, somnolencia, convulsiones, pérdida de memoria, desmayo, infarto cerebral, trastornos de atención, temblor
- visión borrosa, mareo
- dificultad para respirar
- distensión del abdomen, inflamación del páncreas (pancreatitis), constipación, sequedad de boca, vómitos de sangre, arcadas, inflamación de la boca
- picor, sudoración excesiva, sequedad de piel, hinchazón de la cara y/o de la garganta;
- disminución del apetito
- lentitud



- reacciones alérgicas (hipersensibilidad), síntomas de infección (por ejemplo aumento de los ganglios linfáticos y fiebre);
- problemas hepáticos como hepatitis;
- hinchazón de las mamas en los varones;
- trastornos del sueño, sueños anómalos, confusión, desorientación, nerviosismo;
- cambios corporales asociados a la redistribución de la grasa.

7 0 7 8

Efectos adversos de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- reacciones de hipersensibilidad graves caracterizadas por erupción acompañada de fiebre e inflamación orgánica como por ejemplo hepatitis.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. CONSERVACIÓN DE INTELENCE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
 No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja de cartón y en el frasco después de Venc. o Exp. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
 Los comprimidos de INTELENCE deben conservarse en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. El frasco contiene 3 bolsitas (desecantes) para mantener secos los comprimidos. Estas bolsas deben mantenerse siempre en el frasco y no deben ingerirse.
 Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de INTELENCE

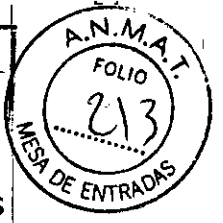
- El principio activo es etravirina. Cada comprimido de INTELENCE contiene 200 mg de etravirina.
- Los demás componentes son hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento se presenta en forma de comprimido de color blanco a blanquecino, biconvexo, oblongo con la indicación "T200" grabada en un lado. Frasco de plástico con 60 comprimidos y 3 bolsas para mantener secos los comprimidos.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

FARM. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. N.º 12.168



"Este producto está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos
cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes"

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.574

7 0 7 8

Fabricado por:
Janssen-Cilag S.p.A.
Via C. Janssen, Borgo S. Michele
04010 Latina, ITALIA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, ARGENTINA
Directora Técnica: Georgina Rodriguez

Fecha de última revisión:

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168