



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2582

BUENOS AIRES, 07 MAY 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023125-11-1 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 para la Especialidad Medicinal denominada INTELENCE / ETRAVIRINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 100 mg, aprobada por Certificado N° 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 las Disposiciones Nros.: 5904/96 y 3855/98.

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 Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"  
DISPOSICIÓN N° 2582

Que a fojas 326 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada INTELENCE / ETRAVIRINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 100 mg, aprobada por Certificado N° 54.574 y Disposición N° 3642/08, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 48 a 173.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3642/08 los prospectos autorizados por las fojas 48 a 89 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

5,



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 2582

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.574 en los términos de la Disposición ANMAT N° 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 rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-023125-11-1

DISPOSICION N° 2582

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

js



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2582**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 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 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3642/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006691-08-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0252/10.-	Prospectos de fs. 48 a 173, corresponde desglosar de fs. 48 a 89.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Autorización N° 54.574 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días.....07 MAY 2012.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-023125-11-1

DISPOSICIÓN N° 2582

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

js

ORIGINAL

2582



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**INTELENCE**  
**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 contiene:

Etravirina 100 mg

*Excipientes:* Hipromelosa 300,0 mg; Celulosa microcristalina 50,0 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,6 mg; Croscarmelosa sódica 40,0 mg; Estearato de magnesio 4,0 mg; Lactosa monohidratada 160,0 mg y Celulosa microcristalina 144,4 mg.

**ACCION TERAPEUTICA**

Antirretroviral de uso sistémico.

**INDICACIONES**

INTELENCE, en combinación con otros agentes antirretrovirales, se indica para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos con experiencia en el tratamiento antirretroviral, que tienen evidencia de replicación viral y cepas de VIH-1 resistentes a un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (NNRTI) y a otros agentes antirretrovirales.

Esta indicación se basa en análisis de 24 semanas de duración a partir de dos ensayos randomizados, doble ciego y con control de placebo con INTELENCE. Ambos estudios se realizaron en adultos con experiencia en el tratamiento antirretroviral clínicamente avanzado, de 3 clases (NNRTI, N[t]RTI, PI).

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414



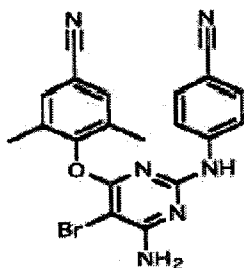
Se deben considerar los siguientes puntos al iniciar la terapia con INTELENCE:

- La historia del tratamiento y, si se encuentra disponible, la prueba de resistencia, guiar el uso de INTELENCE.
- El uso de otros agentes antirretrovirales activos con INTELENCE se asocia con un aumento en la probabilidad de respuesta al tratamiento.
- En los pacientes que hayan experimentado una falla virológica con un régimen que contenía NNRTI, no emplear INTELENCE en combinación con N[t]RTIs solamente [ver ESTUDIOS CLÍNICOS].
- Los riesgos y beneficios de INTELENCE no se han establecido en pacientes pediátricos ni en pacientes adultos sin experiencia en el tratamiento.

### **DESCRIPCIÓN**

INTELENCE (etravirina) es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (NNRTI) del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

El nombre químico de la etravirina es 4-[[6-amino-5-bromo-2-(4-cianoanilino)pirimidin-4-iloxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo. Su fórmula molecular es  $C_{20}H_{15}BrN_6O$  y su peso molecular es 435,28. La etravirina tiene la siguiente fórmula estructural.



La etravirina es un polvo blanco a ligeramente marrón amarillento. La etravirina es prácticamente insoluble en agua en un rango amplio de pH. Es muy ligeramente soluble en propilenglicol y ligeramente soluble en etanol. La etravirina es soluble en polietilenglicol (PEG 400) y libremente soluble en solventes orgánicos (por ejemplo, N,N dimetilformamida y tetrahidrofurano).

### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apederada  
Mat. Nac. N° 11.414



## Mecanismo de Acción

La etravirina es una droga antiviral [ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, microbiológicas].

## Farmacodinamia

### Efectos sobre el Electrocardiograma

En un estudio cruzado, randomizado, a doble ciego, con control de placebo y activo, se administraron 200 mg de INTELENCE dos veces al día, 400 mg de INTELENCE una vez al día, placebo y 400 mg de moxifloxacina a 41 sujetos sanos. Luego de 8 días de dosificación, la etravirina no prolongó el intervalo QT. El QTcF máximo medio en la admisión (límite superior del IC del 95% unilateral) y ajustado al placebo fue 0,6 ms (3,3 ms) para el régimen de dosificación de 200 mg dos veces al día y -1,0 ms (2,5 ms) para el régimen de dosificación de 400 mg una vez al día.

## Farmacocinética

### Farmacocinética en Adultos

Las propiedades farmacocinéticas de INTELENCE se determinaron en sujetos adultos sanos y en sujetos adultos con experiencia en el tratamiento infectados con VIH-1. Las exposiciones sistémicas (AUC) a etravirina fueron más bajas en los sujetos infectados con VIH-1 que en los sujetos sanos.

<b>Tabla 1: Estimación Farmacocinética de la Población de 200 mg de Etravirina dos veces al día en Sujetos Infectados con VIH-1 (Datos Integrados de Ensayos Fase 3 a la Semana 24)*</b>	
<b>Parámetro</b>	<b>Etravirina 200 mg dos veces al día N=574</b>
AUC <sub>12h</sub> (ng•h/mL)	
Media Geométrica ± Desviación Estándar	4531,53 ± 4543,69
Promedio (Amplitud Intercuartilo)	4450,7 (3091,3 – 6315,0)
C <sub>0h</sub> (ng/mL)	
Media Geométrica ± Desviación Estándar	296,74 ± 377,52
Promedio (Amplitud Intercuartilo)	298,8 (188,5 – 462,3)

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mát. Nac. N° 11.414





\* Todos los sujetos infectados con VIH-1 reclutados para los ensayos clínicos Fase 3 con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día como parte de su régimen de base. Por consiguiente, las estimaciones del parámetro farmacocinético que se muestran en la Tabla 1 representan las reducciones en los parámetros farmacocinéticos de etravirina debido a la co-administración de INTELENCE con darunavir/ritonavir.

Nota: La EC50 promedio ajustada por unión a proteínas para células MT4 infectadas por VIH-1/IIIB *in Vitro* = 4 ng/mL.

#### *Absorción y Biodisponibilidad*

Luego de la administración oral, la etravirina se absorbió con un  $T_{max}$  de alrededor de 2,5 a 4 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de INTELENCE se desconoce.

En sujetos sanos, la absorción de etravirina no se vio afectada por la co-administración de omeprazol o ranitidina oral, drogas que aumentan el pH gástrico.

#### *Efectos de los Alimentos sobre la Absorción Oral*

La exposición sistémica (AUC) a etravirina disminuyó alrededor de un 50% cuando se administró INTELENCE en condiciones de ayuno, en comparación con la administración de INTELENCE luego de una comida. Por lo tanto, INTELENCE siempre debe tomarse luego de una comida. Dentro del rango de comidas estudiadas, las exposiciones sistémicas a etravirina fueron similares. El contenido calórico total de las diversas comidas evaluadas osciló entre las 345 kilocalorías (17 gramos de grasa) a 1160 kilocalorías (70 gramos de grasa). [Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN].

#### *Distribución*

La etravirina se une en alrededor del 99,9% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina (99,6%) y a la alfa 1-glicoproteína ácida (97,66%-99,02%) *in vitro*. La distribución de etravirina en otros sitios diferentes del plasma (por ejemplo, fluido cerebroespinal, secreciones del tracto genital) no ha sido evaluada en seres humanos.

#### *Metabolismo*

Los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos (HLMs) indican que la etravirina principalmente es metabolizada por las enzimas CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19. Los metabolitos principales formados por hidroxilación del grupo metilo de la porción del dimetilbenzonitrilo,

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414





fueron al menos 90% menos activos que la etravirina contra el VIH-1 tipo salvaje celular.

### *Eliminación*

Luego de la administración oral de una única dosis de 800 mg de  $^{14}\text{C}$ -etravirina, el 93,7% y el 1,2% de la dosis administrada de  $^{14}\text{C}$ -etravirina fue recuperada en las heces y en la orina, respectivamente. La etravirina inalterada representa del 81,2% a 86,4% de la dosis administrada en las heces. La etravirina inalterada no se detectó en la orina. La vida media de eliminación terminal media ( $\pm$  desviación estándar) de la etravirina fue de alrededor de 41 ( $\pm$  20) horas.

### Poblaciones Especiales

#### *Deterioro Hepático*

La etravirina es metabolizada principalmente por el hígado. Los parámetros farmacocinéticos en estado estable de la etravirina fueron similares luego de la administración de dosis múltiples de INTELENCE a sujetos con una función hepática normal ( $n = 16$ ), deterioro hepático leve (índice de Child -Pugh Clase A,  $n = 8$ ) y deterioro hepático moderado (índice de Child -Pugh Clase B,  $n = 8$ ). No se evaluó el efecto del deterioro hepático severo sobre la farmacocinética de etravirina.

#### *Co-infección con el Virus de la Hepatitis B y/o Hepatitis C*

El análisis farmacocinético en la población de los ensayos TMC125-C206 y TMC125-C216 demostró una disminución de la depuración de la etravirina en sujetos infectados con VIH-1 con co-infección con el virus de la hepatitis B y/o C. Sobre la base del perfil de seguridad [ver REACCIONES ADVERSAS], no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o C.

#### *Deterioro Renal*

La farmacocinética de etravirina no ha sido estudiada en pacientes con deterioro renal. Los resultados de un estudio de balance de masa con  $^{14}\text{C}$ - etravirina demostraron que  $<1,2\%$  de la dosis administrada de etravirina se excreta en la orina como metabolitos. No se detectó droga inalterada en la orina. A causa de que la etravirina se une en gran proporción a las proteínas

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414



plasmáticas, es poco probable que pueda eliminarse significativamente mediante hemodilúsis o diálisis peritoneal.

#### *Género*

No se observaron diferencias farmacocinéticas significativas entre hombres y mujeres. Se incluyó una cantidad limitada de mujeres en los estudios clínicos.

#### *Raza*

El análisis farmacocinético poblacional de etravirina en sujetos infectados con VIH no demostró un efecto de la raza sobre la exposición a la etravirina.

#### *Pacientes Geriátricos*

El análisis farmacocinético poblacional en sujetos infectados con VIH demostró que la farmacocinética de la etravirina no es considerablemente diferente dentro del rango de edades (18 a 77 años) evaluado [ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, uso en pacientes geriátricos].

#### *Pacientes Pediátricos*

No se ha evaluado la farmacocinética de etravirina en pacientes pediátricos. No se pueden realizar recomendaciones sobre la dosificación para pacientes pediátricos debido a la insuficiente cantidad de información.

#### *Interacciones Medicamentosas*

[Ver también PRECAUCIONES - INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS]

La etravirina es un sustrato de CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19. Por lo tanto la co-administración de INTELENCE con drogas que inducen o inhiben a CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19 puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas de INTELENCE.

La etravirina induce a CYP3A4 e inhibe a CYP2C9 y CYP2C19. Por lo tanto, la co-administración de drogas que sean sustratos de CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19 con INTELENCE puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas de la(s) droga(s) co-administrada(s).

Se realizaron estudios de interacción medicamentosa con INTELENCE y otras drogas que era posible co-administrar y algunas drogas comúnmente utilizadas como investigación para las interacciones farmacocinéticas. En la Tabla 2 (efecto de otras drogas sobre INTELENCE) se resumen los efectos de la co-administración de otras drogas sobre los valores de la AUC,  $C_{max}$  y

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414



$C_{min}$  de la etravirina. El efecto de la co-administración de INTELENCE sobre los valores de  $AUC$ ,  $C_{max}$  y  $C_{min}$  de otras drogas se resume en la Tabla 3 (efecto de INTELENCE sobre otras drogas). Para mayor información acerca de las recomendaciones clínicas, *ver* INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

**Tabla 2: Interacciones Medicamentosas: Parámetros Farmacocinéticos de Etravirina en Presencia de las Drogas Co-administradas**

Droga co-administrada	Dosis/Cronograma de Droga Co-administrada	N	Exposición	Relación Media de los Parámetros Farmacocinéticos de Etravirina 90% IC, Sin efecto = 1,00		
				$C_{max}$	AUC	$C_{min}$
<b>Co-administración con Inhibidores de la Proteasa (PIs)</b>						
Atazanavir	400 mg q.d.	14	↑	1,47 (1,36-1,59)	1,50 (1,41-1,59)	1,58 (1,46-1,70)
Atazanavir/ ritonavir	300/100 mg q.d.	14	↑	1,30 (1,17-1,44)	1,30 (1,18-1,44)	1,26 (1,12-1,42)
Darunavir/ ritonavir	600/100 mg b.i.d.	14	↓	0,68 (0,57-0,82)	0,63 (0,54-0,73)	0,51 (0,44-0,61)
Lopinavir/ Ritonavir (cápsulas de gel blandas)	400/100 mg b.i.d.	13	↑	1,15 (0,94-1,41)	1,17 (0,96-1,43)	1,23 (0,98-1,53)
Ritonavir	600 mg b.i.d.	11	↓	0,68 (0,55-0,85)	0,54 (0,41-0,73)	N.A.
Saquinavir/ ritonavir	1000/100 mg b.i.d.	14	↓	0,63 (0,53-0,75)	0,67 (0,56-0,80)	0,71 (0,58-0,87)

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nae. N° 11.414



Tipranavir/ ritonavir	500/200 mg b.i.d.	19	↓	0,29 (0,22- 0,40)	0,24 (0,18- 0,33)	0,18 (0,13- 0,25)
<b>Co-Administración con Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (NRTIs)</b>						
Didanosina	400 mg q.d.	15	↔	1,16 (1,02- 1,32)	1,11 (0,99- 1,25)	1,05 (0,93- 1,18)
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg q.d.	23	↓	0,81 (0,75- 0,88)	0,81 (0,75- 0,88)	0,82 (0,73- 0,91)
<b>Co-Administración con Inhibidores de la Transferencia de Filamentos de la Integrasa</b>						
Raltegravir	400 mg b.i.d.	19	↔	1,04 (0,97- 1,12)	1,10 (1,03- 1,16)	1,17 (1,10- 1,26)
<b>Co-administración con Otras Drogas</b>						
Atorvastatina	40 mg q.d.	16	↔	0,97 (0,93- 1,02)	1,02 (0,97- 1,07)	1,10 (1,02- 1,19)
Claritromicina	500 mg b.i.d.	15	↑	1,46 (1,38- 1,56)	1,42 (1,34- 1,50)	1,46 (1,36- 1,58)
Omeprazol	40 mg q.d.	18	↑	1,17 (0,96- 1,43)	1,41 (1,22- 1,62)	N.A.
Paroxetina	20 mg q.d.	16	↔	1,05 (0,96- 1,15)	1,01 (0,93- 1,10)	1,07 (0,98- 1,17)
Ranitidina	150 mg b.i.d.	18	↓	0,94 (0,75- 1,17)	0,86 (0,76- 0,97)	N.A.
Rifabutina	300 mg q.d.	12	↓	0,63 (0,53- 0,74)	0,63 (0,54- 0,74)	0,65 (0,56- 0,74)
IC = Intervalo de confianza; N = Cantidad de sujetos con datos; N.A. = No disponible; ↑ = aumento; ↓						

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414



= disminución; ↔ = sin modificación; q.d. = una vez al día; b.i.d.= dos veces al día.

**Tabla 3: Interacciones Medicamentosas: Parámetros Farmacocinéticos de las Drogas Co-administradas en Presencia de INTELENCE**

Droga co-administrada	Dosis/Cronograma de Droga Co-administrada	N	Exposición	Relación Media de los Parámetros Farmacocinéticos de las Drogas Co-administradas 90% IC, Sin efecto = 1,00		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
<b>Co-administración con Inhibidores de la Proteasa (PIs)</b>						
Atazanavir	400 mg q.d.	14	↓	0,97 (0,73-1,29)	0,83 (0,63-1,09)	0,53 (0,38-0,73)
Atazanavir/ ritonavir	300/100 mg q.d.	13	↓	0,97 (0,89-1,05)	0,86 (0,79-0,93)	0,62 (0,55-0,71)
Darunavir/ ritonavir	600/100 mg b.i.d.	15	↔	1,11 (1,01-1,22)	1,15 (1,05-1,26)	1,02 (0,90-1,17)
Fosampenavir/ ritonavir	700/100 mg b.i.d.	8	↑	1,62 (1,47-1,79)	1,69 (1,53-1,86)	1,77 (1,39-2,25)
Lopinavir/ Ritonavir (cápsulas de gel blandas)	400/100 mg b.i.d.	14	↓	0,85 (0,62-1,05)	0,80 (0,49-1,07)	0,92 (0,15-1,68)
Saquinavir/ ritonavir	1000/100 mg b.i.d.	15	↔	1,00 (0,70-1,42)	0,95 (0,64-1,42)	0,80 (0,46-1,38)
Tipranavir/	500/200 mg b.i.d.	19	↑	1,14	1,18	1,24

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414



ritonavir				(1,02- 1,27)	(1,03- 1,36)	(0,96- 1,59)
<b>Co-Administración con Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (NRTIs)</b>						
Didanosina	400 mg q.d.	14	↔	0,91 (0,58- 1,42)	0,99 (0,79- 1,25)	N.A.
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg q.d.	19	↔	1,15 (1,04- 1,27)	1,15 (1,09- 1,21)	1,19 (1,13- 1,26)
<b>Co-Administración con Inhibidores de la Transferencia de Filamentos de la Integrasa</b>						
Raltegravir	400 mg b.i.d.	19	↓	0,89 (0,68- 1,15)	0,90 (0,68- 1,18)	0,66 (0,34- 1,26)
<b>Co-administración con Otras Drogas</b>						
Atorvastatina	40 mg q.d.	16	↓	1,04 (0,84- 1,30)	0,63 (0,58- 0,68)	N.A.
2- hidroxiatorvastatina		16	↑	1,76 (1,60- 1,94)	1,27 (1,19- 1,36)	N.A.
Claritromicina	500 mg b.i.d.	15	↓	0,66 (0,57- 0,77)	0,61 (0,53- 0,69)	0,47 (0,38- 0,57)
14- hidroxiclaritromicina		15	↑	1,33 (1,13- 1,56)	1,21 (1,05- 1,39)	1,05 (0,90- 1,22)
Etinilestradiol	500 mg b.i.d.	16	↑	1,33 (1,21- 1,46)	1,22 (1,13- 1,31)	1,09 (1,01- 1,18)
Noretindrona		16	↔	1,05 (0,98- 1,12)	0,95 (0,90- 0,99)	0,78 (0,68- 0,90)
R(-)-Metadona	Régimen de	16	↔	1,02	1,06	1,10

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414

Jes



S(+)-Metadona	dosificación individual que oscila entre 60 y 130 mg/día	16	↔	(0,96-1,09) 0,89 (0,83-0,97)	(0,99-1,13) 0,89 (0,82-0,96)	(1,02-1,19) 0,89 (0,81-0,98)
Paroxetina	20 mg q.d.	16	↔	1,06 (0,95-1,20)	1,03 (0,90-1,18)	0,87 (0,75-1,02)
Rifabutina	300 mg q.d.	12	↓	0,90 (0,78-1,03)	0,83 (0,75-0,94)	0,76 (0,66-0,87)
25-O-desacetilrifabutina	300 mg q.d.	12	↓	0,85 (0,72-1,00)	0,83 (0,74-0,92)	0,78 (0,70-0,87)
Sildenafil	Dosis única de 50 mg	15	↓	0,55 (0,40-0,75)	0,43 (0,36-0,51)	N.A.
N-desmetilsildenafil		15	↓	0,75 (0,59-0,96)	0,59 (0,52-0,68)	N.A.
IC = Intervalo de confianza; N = Cantidad de sujetos con datos; N.A. = No disponible; ↑ = aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin modificación; q.d. = una vez al día; b.i.d.= dos veces al día.						

## Microbiología

### *Mecanismo de Acción*

La etravirina es un NNRTI del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). La etravirina se une en forma directa a la transcriptasa reversa (RT) y bloquea las actividades de la ADN-polimerasa ADN dependiente y ARN dependiente, causando disrupción del sitio catalítico enzimático. La etravirina no inhibe las ADN-polimerasas humanas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ .

### *Actividad Antiviral en Cultivo Celular*

La etravirina exhibió actividad contra las cepas de laboratorio y aislados clínicos de VIH-1 del tipo salvaje en líneas de células T agudamente infectadas, células mononucleares de sangre

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414

ACS





periférica humana, y monocitos/macrófagos con valores de  $EC_{50}$  promedio que oscilaron entre 0,9 y 5,5 nM (es decir, 0,4 a 2,4 ng/mL). La etravirina demostró actividad antiviral en cultivos celulares contra un amplio panel de aislados del grupo M del VIH-1 (subtipos A, B, C, D, E, F, G) con valores de  $EC_{50}$  que oscilaron entre 11,5 y 21,7 nM contra aislados primarios del grupo O. La etravirina no mostró antagonismo cuando se estudió en combinación con las siguientes drogas antirretrovirales: los NNRTIs delavirdina, efavirenz y nevirapina; los N(t)RTIs abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina; los PIs amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y tipranavir y el inhibidor de fusión enfuvirtida (ENF).

## Resistencia

### *En Cultivos Celulares*

Se seleccionaron cepas resistentes a la etravirina en cultivo celular originado a partir de VIH-1 del tipo salvaje de diferentes orígenes y subtipos, como así también VIH-1 resistente a NNRTI. El desarrollo de la disminución de la susceptibilidad a la etravirina requirió generalmente más de una sustitución en la transcriptasa reversa de las cuales las siguientes fueron las más observadas: L100I, E138K, E138G, V179I, Y181C y M230I.

### *En Sujetos con Experiencia en el Tratamiento*

En los ensayos Fase 3 TMC125-C206 y TMC125-C216, las sustituciones que se desarrollaron más comúnmente en sujetos con falla virológica en la Semana 24 con el régimen que contenía INTELENCE fueron V179F, V179I, Y181C e Y181I que habitualmente surgieron en un contexto de otras múltiples sustituciones asociadas a la resistencia a NNRTI. En todos los ensayos que se llevaron a cabo con INTELENCE en sujetos infectados con VIH-1, surgieron más comúnmente las siguientes sustituciones: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C y H221Y. Otras sustituciones asociadas a la resistencia a NNRTI que surgieron del tratamiento con etravirina en <10% de los aislados con falla virológica incluyeron K101E, K103N, V106I/M, V108I, Y188L, V189I, G190S/C y R356K. La incidencia de sustituciones de NNRTI en el tratamiento con etravirina contribuyeron a una reducción de la susceptibilidad a etravirina con un cambio múltiple promedio en la

Andrea Molante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414



susceptibilidad a etravirina de 40 veces a partir de la referencia y un cambio múltiplo de 40 desde la admisión.

### Resistencia Cruzada

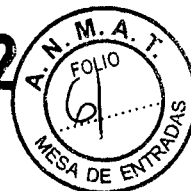
#### *Virus Mutante NNRTI Dirigido*

La etravirina demostró actividad antiviral contra 55 de 65 cepas de VIH-1 (85%) con sustituciones de aminoácidos simples en posiciones RT, asociadas con la resistencia a NNRTI, incluyendo la más comúnmente hallada K103N. Las sustituciones simples de aminoácidos asociadas con una reducción de etravirina en cuanto a susceptibilidad  $> 3$  veces fueron K101A, K101P, K101Q, E138G, E138Q, Y181C, Y181I, Y181T, Y181V y M230L, y de estas, las reducciones más importantes fueron Y181I (cambio múltiplo 13 en el valor  $EC_{50}$ ) e Y181V (cambio múltiplo 17 en el valor  $EC_{50}$ ). Las cepas mutantes que contienen una sustitución simple asociada a la resistencia a NNRTI (K101P, K101Q, E138Q o M230L) tienen resistencia cruzada entre etravirina y efavirenz. La mayoría (39 de 61; 64%) de los virus mutantes NNRTI con 2 ó 3 sustituciones de aminoácidos asociada con la resistencia a NNRTI ha disminuido la susceptibilidad a etravirina (cambio múltiplo  $> 3$ ). Los niveles más altos de resistencia a la etravirina se observaron para VIH-1 que albergaban una combinación de sustituciones V179F + Y181C (cambio múltiplo 187), V179F + Y181I (cambio múltiplo 123), o V179F + Y181C + F227C (cambio múltiplo 888).

#### *Aislados Clínicos*

La etravirina conservó un cambio múltiplo  $\leq 3$  contra el 60% de 6171 aislados clínicos resistentes a NNRTI. En el mismo panel, la proporción de aislados clínicos resistentes a la delavirdina, efavirenz y/o nevirapina (definido como el cambio múltiplo por sobre sus respectivos valores de detención biológicos en el ensayo) fue de 79%, 87% y 95%, respectivamente. En TMC125-C206 y TMC125-C216, el 35% de los aislados basales había disminuido la susceptibilidad a etravirina (cambio múltiplo  $> 3$ ) y el 61%, 71% y 79% de estos aislados eran resistentes a la delavirdina, efavirenz y/o nevirapina, respectivamente. La resistencia cruzada a la delavirdina, efavirenz y/o nevirapina es de esperar luego de la falla virológica con un régimen que contiene etravirina para los aislados con falla virológica.

Andrea Vigilante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414



*Análisis del Resultado Viroológico y Genotípico/Fenotípico Basal*

En TMC125-C206 y TMC125-C216 la presencia en la admisión de las sustituciones V179D, V179F, V179T, Y181V o G190S se asoció con una disminución de la respuesta virológica a la etravirina. La presencia de K103N, que fue la sustitución de NNRTI más común en TMC125-C206 y TMC125-C216 en la admisión, no afectó la respuesta en el brazo de INTELENCE. Los porcentajes de respuesta a la etravirina disminuyeron mientras que la cantidad de mutaciones de NNRTI en la admisión aumentó. La presencia en la admisión de 3 o más sustituciones de NNRTI definidas por IAS-USA (2007) ocasionó una disminución en la respuesta virológica a INTELENCE (que se muestra como la proporción de sujetos que logró una carga viral de <50 copias de ARN del VIH en plasma en la Semana 24) (Tabla 4).

<b>Tabla 4: Proporción de sujetos con &lt; 50 copias de ARN del VIH/mL en la Semana 24 por Cantidad basal de Mutaciones de NNRTI definidas por IAS-USA en la Población ya Tratada de los Ensayos Agrupados TMC125-C206 y TMC125-C216</b>		
<b># NNRTI* Definidos por IAS-USA</b>	<b>Brazos de etravirina</b>	
	<b>N = 565</b>	
	<b>ENF Re-utilizado/no utilizado</b>	<b>ENF De Novo</b>
<b>Todos los Rangos</b>	60% (251/420)	70% (102/145)
<b>0-2</b>	66% (213/322)	76% (80/105)
<b>≥ 3</b>	39% (38/98)	55% (22/40)
	<b>Brazos de Placebo</b>	
	<b>N = 593</b>	
<b>Todos los Rangos</b>	34% (149/434)	62% (99/159)
* Mutaciones Definidas por IAS-USA 2007 = V90I, A98G, L100I, K101E/P, K103N, V106A/I/M, V108I, V179D/F, Y181C/I/V, Y188C/H/L, G190A/S, P225H		

En la Tabla 5 se muestran los porcentajes de respuesta evaluados por el fenotipo basal de la etravirina. Estos grupos fenotípicos basales se basan sobre las poblaciones de sujetos seleccionadas en TMC125-C206 y TMC125-C216 y no intentan representar los puntos de corte de la susceptibilidad clínica definitiva para INTELENCE. Se proporcionan los datos a fin de

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414



brindar a los médicos la información sobre la posibilidad del éxito virológico sobre la base de la susceptibilidad a etravirina previa al tratamiento en pacientes con experiencia en el tratamiento.

<b>Tabla 5: Proporción de Sujetos con &lt; 50 copias de ARN del VIH/mL en la Semana 24 por el Fenotipo Basal y el Uso de ENF en los Ensayos Agrupados TMC125-C206 y TMC125-C216</b>			
<b>Cambio Múltiplo de Etravirina</b>		<b>Brazos de etravirina N = 561</b>	
	<b>ENF Re- utilizado/no utilizado</b>	<b>ENF <i>De Novo</i></b>	<b>Rango de Respuesta Clínica</b>
<b>Todos los Rangos</b>	60% (249/416)	70% (102/145)	Respuesta General
<b>0-3</b>	70% (190/273)	82% (75/92)	Más Alto que la Respuesta General
<b>&gt; 3 – 13</b>	47% (37/78)	50% (19/38)	Más Bajo que la Respuesta General
<b>&gt; 13</b>	34% (22/65)	53% (8/15)	Más Bajo que la Respuesta General
		<b>Brazos de Placebo N = 593</b>	
<b>Todos los rangos</b>	34% (149/434)	62% (99/159)	

\* Análisis de pacientes ya tratados

## **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad**

#### *Carcinogénesis y Mutagénesis*

Los estudios sobre carcinogenicidad con etravirina en roedores se encuentran en curso. La etravirina resultó negativa en el ensayo de mutación reversa (Ames) *in vitro*, el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos y en los ensayos de clastogenicidad *in vitro* en linfomas de ratón, evaluada en ausencia y en presencia de un sistema de activación

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apostada  
Mat. Nac. N° 11.414



metabólica. La etravirina no indujo al daño cromosómico en la prueba *in vivo* de micronúcleos en ratones [Ver TOXICOLOGÍA NO-CLÍNICA, *Farmacología y toxicología en Animales*].

#### *Deterioro de la Fertilidad*

No se observaron efectos sobre la fertilidad y desarrollo embrionario prematuro cuando se analizó etravirina en ratas con dosis maternas de hasta 500 mg/kg/día, produciendo una exposición sistémica a la droga hasta la dosis recomendada en humanos (400 mg/día).

### **Farmacología y toxicología en Animales**

#### *Estudios de Toxicología Reproductiva*

Se realizaron estudios de toxicidad del desarrollo en conejos (con dosis orales de hasta 375 mg/kg/día) y en ratas (con dosis orales de hasta 1000 mg/kg/día). En ambas especies, no se observaron efectos embrio-fetales relacionados al tratamiento, incluyendo malformaciones. Tampoco se observaron efectos relacionados al tratamiento en un estudio pre- y postnatal independiente, realizado en ratas con dosis orales de hasta 500 mg/kg/día). Las exposiciones sistémicas a la droga que se lograron en estos estudios en animales fueron equivalentes a las de la dosis recomendada en humanos (400 mg/día).

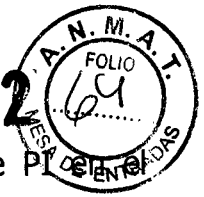
### **ESTUDIOS CLÍNICOS**

#### **Sujetos con Experiencia en el Tratamiento**

La eficacia clínica de INTELENCE se deriva del análisis de los datos de 24 semanas de 2 ensayos Fase 3, randomizados, a doble ciego y con control de placebo que se encuentran en curso, TMC125-C206 y TMC125-C216 (DUO-1 y DUO-2). Estos ensayos tienen idéntico diseño y los resultados a continuación son la información combinada de los dos ensayos.

TMC125-C206 y TMC125-C216 son estudios Fase 3 diseñados para evaluar la seguridad y la actividad antirretroviral de INTELENCE en combinación con un régimen de base (BR) en comparación con placebo combinado con un BR. Los sujetos elegibles eran pacientes infectados con VIH-1 con experiencia en el tratamiento y con > 5000 copias/mL de ARN del VIH-1 mientras se encuentran bajo un régimen antirretroviral estable durante al menos 8 semanas. Además, los sujetos tenían 1 o más mutaciones asociadas a la resistencia a NNRTI en el screening o en

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414

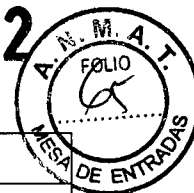


análisis genotípicos previos, y 3 o más de las siguientes mutaciones primarias de screening: D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S o L90M. La randomización se estratificó por el uso propuesto de enfuvirtida (ENF) en el BR, uso previo de darunavir/ritonavir (DVR/rtv) y carga viral en el screening. La respuesta virológica fue definida como carga viral indetectable (< 50 copias/mL de ARN del VIH-1) a las 24 semanas. Todos los sujetos del estudio recibieron DRV/rtv como parte de su BR y por lo menos otras 2 drogas antirretrovirales seleccionadas por el investigador (N[t]RTIs con o sin ENF). De los sujetos tratados con INTELENCE el 25,5% utilizó ENF por primera vez (*de novo*) y el 20,0% reutilizó ENF. De los sujetos tratados con placebo, el 26,5% utilizó ENF *de novo* y el 20,4% reutilizó ENF.

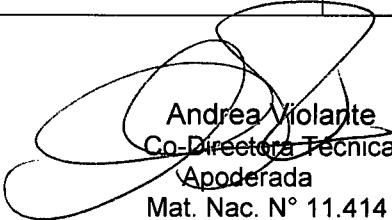
En el análisis agrupado para TMC125-C206 y TMC125-C216 se equilibraron las características basales y demográficas entre el brazo de INTELENCE y el brazo de placebo. La Tabla 6 exhibe las características demográficas y de las enfermedades basales de los sujetos en las ramas de INTELENCE y placebo.

<b>Tabla 6: Características Demográficas y de las Enfermedades Basales de los Sujetos en los Ensayos TMC125-C206 y TMC125-C216 (análisis agrupados)</b>		
	<b>Ensayos Agrupados TMC125-C206 y TMC125-C216</b>	
	<b>INTELENCE + BR N = 599</b>	<b>Placebo + BR N = 604</b>
<b>Características Demográficas</b>		
Edad Promedio, en años (rango)	46 (18-77)	45 (18-72)
Sexo		
Masculino	90,0%	88,6%
Femenino	10,0%	11,4%
Raza		
Blanca	70,1%	69,8%
Negra	13,2%	13,0%
Hispanica	11,3%	12,2%

Andrea Viplante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414



Asiática	1,3%	0,6%
Otras	4,1%	4,5%
<b>Características de las Enfermedades Basales</b>		
ARN del VIH-1 basal promedio en plasma (porcentaje), log <sub>10</sub> copias/mL	4,8 (2,7-6,8)	4,8 (2,2-6,5)
Porcentaje de Sujetos con Carga viral basal:		
< 30.000 copias/mL	27,5%	28,8%
≥ 30.000 copias/mL, y		
< 100.000 copias/mL	34,4%	35,3%
≥ 100.000 copias/mL	38,1%	35,9%
Recuento de Células CD4+ Basal Promedio (rango), células/mm <sup>3</sup>	99 (1-789)	109 (0-912)
Porcentaje de Sujetos con Recuento de Células CD4+ Basal:		
< 50 células/mm <sup>3</sup>	35,6%	34,7%
≥ 50 células/mm <sup>3</sup> y		
<200 células/mm <sup>3</sup>	34,8%	34,5%
≥ 200 células/mm <sup>3</sup>	29,6%	30,8%
Cantidad Promedio (rango) de Mutaciones Primarias PI	4 (0-7)	4 (0-7)
Porcentaje de Sujetos con Uso Previo de NNRTIs:		
0	8,2%	7,9%
1	46,9%	46,7%
>1	44,9%	45,4%
Porcentaje de Sujetos con Uso Previo de los siguientes NNRTIs:		
Efavirenz	70,3%	72,5%
Nevirapina	57,1%	58,6%
Delavirdina	13,7%	12,7%
Cantidad Promedio (rango) de RAMs <sup>†</sup> NNRTI	2 (0-5)	2 (0-4)
Cambio Múltiple Promedio del Virus		

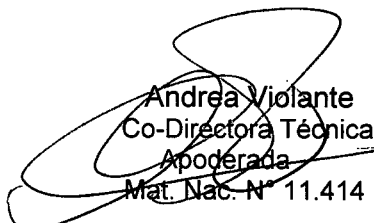
  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11.414



para los siguientes NNRTIs;		
Delavirdina	27,4	26,4
Efavirenz	63,9	46,1
Etravirina	1,6	1,5
Nevirapina	74,3	74,3
Porcentaje de Sujetos con Uso Previo de Enfuvirtida	39,6%	41,9%
<p>RAMs = Mutaciones Asociadas a la Resistencia, BR = régimen de base            FC = Cambio múltiple en EC<sub>50</sub>            Mutaciones primarias de PI IAS-USA [Noviembre de 2005]: D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S, L90M            † Tibotec RAMs de NNRTI [Marzo de 2007]: A98G, L100I, K101E/P/Q, K103H/N/S/T, V106A/M, V108I, E138G/K/Q, V179D/E/F/G/I, Y181C/I/V, Y188C/H/L, G190A/C/E/Q/S, H221Y, P225H, F227C/L, M230I/L, P236L, K238N/T, Y318F</p>		

En la Tabla 7 se muestra la eficacia en la Semana 24 para los sujetos en las ramas de INTELENCE y placebo de las poblaciones de los estudio TMC125-C206 y TMC125-C216 agrupados.

<b>Tabla 7: Resultados del Tratamiento en la Semana 24 de los Ensayos TMC125-C206 y TMC125-C216 (Análisis Agrupados)</b>		
	<b>Ensayos Agrupados TMC125-C206 y TMC125-C216</b>	
	<b>INTELENCE + BR N = 599</b>	<b>Placebo + BR N = 604</b>
Respondedores Viroológicos en la Semana 24 Carga viral < 50 copias de ARN del VIH-1/mL	358 (59,8%)	243 (40,2%)
Fallas Viroológicas (VF) en la Semana 24 Carga Viral ≥ 50 copias de ARN del VIH-1/mL	190 (31,7%)	320 (53,0%)
Muerte*	9 (1,5%)	16 (2,6%)
Discontinuación antes de la Semana 24 <sup>†</sup> :		
A causa de VF	2 (0,3%)	3 (0,5%)
A causa de eventos adversos	28 (4,7%)	11 (1,8%)

  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11.414





Por otras razones	12 (2,0%)	11 (1,8%)
* todas las muertes, incluso del período de seguimiento		
† todas las discontinuaciones hasta el día 154 inclusive del período de tratamiento		
BR = Régimen de base		

En la Semana 24, el 74,0% de los sujetos tratados con INTELENCE llegaron a < 400 copias/mL de ARN del VIH-1 en comparación con el 51,5% de los sujetos tratados con placebo. La disminución media del ARN del VIH-1 en plasma desde la admisión hasta la Semana 24 fue -2,37 log<sub>10</sub> copias/mL para los sujetos tratados con INTELENCE y -1,68 log<sub>10</sub> copias/mL para los sujetos tratados con placebo. El aumento medio del recuento de células CD4+ desde la admisión para los sujetos tratados con INTELENCE fue de 81 células/mm<sup>3</sup> y de 64 células/mm<sup>3</sup> para los sujetos tratados con placebo.

De la población en estudio que había re-utilizado o no había utilizado ENF, el 56,7% de los sujetos tratados con INTELENCE y el 32,7% de los sujetos tratados con placebo llegaron a < 50 copias/mL de ARN del VIH-1. De la población en estudio que utilizó ENF *de novo*, el 68,6% de los sujetos tratados con INTELENCE y el 61,3% de los sujetos tratados con placebo llegaron a < 50 copias/mL de ARN del VIH-1.

El estudio TMC125-C227 fue un ensayo Fase 2b abierto, randomizado, exploratorio, con control de activo. Los sujetos elegibles eran pacientes infectados con VIH-1 con evidencia genotípica de resistencia a NNRTI en el screening o mediante un análisis genotípico previo, con experiencia en el tratamiento, sin experiencia con PIs. Se evaluó la respuesta virológica en 116 sujetos que fueron randomizados para recibir INTELENCE (n = 59) o un PI seleccionado por el investigador (n = 57), cada uno administrado con 2 N(t)RTIs seleccionados por el investigador. Los sujetos tratados con INTELENCE tuvieron respuestas antivirales más bajas asociadas con la disminución de la susceptibilidad a los N(t)RTIs y a INTELENCE en comparación con los sujetos tratados con PI de control.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis oral recomendada de INTELENCE comprimidos es 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) dos veces al día luego de la comida [ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS]. El tipo de

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414



comida no afecta la exposición a la etravirina. Los pacientes que no pueden tragar los comprimidos de INTELENCE enteros pueden dispersarlos en un vaso con agua. Una vez dispersos, los pacientes deben agitar bien la dispersión y tomarla de inmediato. El vaso se debe enjuagar con agua varias veces y tomar el contenido de cada enjuague por completo a fin de asegurar que se consuma la dosis entera.

### **CONTRAINDICACIONES**

No se conocen hasta el momento.

### **ADVERTENCIAS**

#### **Reacciones Cutáneas Severas**

Se han reportado con INTELENCE reacciones severas de la piel y de hipersensibilidad, reacciones potencialmente peligrosas para la vida, y fatales de la piel.

Síndrome de Stevens Johnson y el necrólisis epidérmica tóxica han sido reportadas raramente (< 0.1%).

También fueron reportadas reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por rash, síntomas orgánicos, y en algunas ocasiones disfunciones orgánicas, incluyendo falla hepática.

INTELENCE se debe discontinuar inmediatamente si aparecen muestras o síntomas de reacciones severas de la piel o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, erupción severa o erupción acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o comunes, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis, eosinofilia). El estado clínico incluyendo las transaminasas hepáticas debe ser evaluado y se debe comenzar con la terapia adecuada. El retardo en la discontinuación del tratamiento con INTELENCE después de iniciada la erupción severa puede dar lugar a una reacción peligrosa para la vida.

Se debe discontinuar el tratamiento con INTELENCE e iniciar una terapia adecuada si se produce rash severo.

En general, en los ensayos clínicos, el rash fue leve a moderado, ocurrió principalmente en la segunda semana de terapia y fue poco frecuente luego de la Semana 4. El rash, en general, se resolvió dentro de 1-2 semanas de terapia continua [ver REACCIONES ADVERSAS].

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414



Un total de 2% de sujetos infectados con VIH-1 tratados con INTELENCE discontinuaron los ensayos Fase 3 debido al rash.

### **Redistribución de Tejido Adiposo**

En pacientes tratados con terapia antirretroviral se ha observado la redistribución/acumulación de tejido adiposo corporal, incluso obesidad central, aumento de tejido adiposo dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica, emaciación facial, hipertrofia de las mamas y "aspecto cushingoides". Actualmente se desconocen el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. No se ha establecido una relación causal.

### **Síndrome de Reconstitución Inmunitaria**

Se reportó síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes tratados con terapia de combinación antirretroviral, incluyendo INTELENCE. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas residuales o indolentes (tales como el Complejo *Micobacterium Avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y tuberculosis), que pueden necesitar una evaluación y un tratamiento adicional.

### **PRECAUCIONES**

#### **Interacciones Medicamentosas**

La etravirina es un sustrato de CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19. Por lo tanto, la co-administración de INTELENCE con drogas que inducen o inhiben a CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19 puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas de INTELENCE (ver Tabla 8). [Ver también PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS]

La etravirina es un inductor de CYP3A4 y un inhibidor de CYP2C9 y CYP2C19. Por consiguiente, la co-administración de drogas que sean sustratos de CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19 con INTELENCE puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas de la(s)

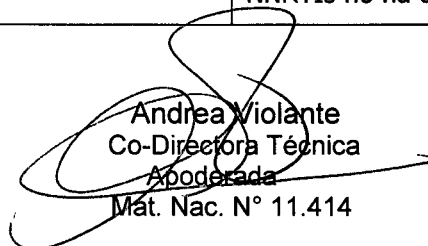
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414

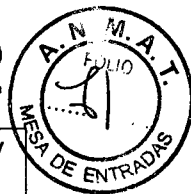


droga(s) co-administrada(s) (ver Tabla 4). [Ver también INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS]

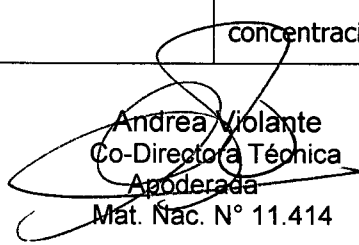
En la Tabla 8 se muestran las interacciones medicamentosas establecidas y las potencialmente significativas, en base a las cuales se pueden recomendar las alteraciones en el régimen o la dosis de INTELENCE y/o la droga co-administrada. En la Tabla 8 también se incluyen las drogas no recomendadas para su co-administración con INTELENCE.

<b>Tabla 8: Interacciones Medicamentosas Establecidas y Potencialmente Significativas: Se Pueden Recomendar alteraciones en la Dosis o el Régimen sobre la Base de los Estudios de Interacciones Medicamentosas o de Interacción Prevista</b> [Ver Farmacología Clínica]		
<b>Clase de Droga</b> <b>Concomitante: Nombre de la Droga</b>	<b>Efecto sobre la</b> <b>Concentración de</b> <b>Etravirina o Droga</b> <b>Concomitante</b>	<b>Comentario Clínico</b>
<b>Agentes Antivirales-VIH: inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTIs)</b>		
efavirenz* nevirapina*	↓ etravirina	La combinación de dos NNRTIs no ha demostrado ser beneficiosa. El uso concomitante de INTELENCE con efavirenz o nevirapina puede ocasionar una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de etravirina y una pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE. INTELENCE no se debe co-administrar con otros NNRTIs.
delavirdina	↑ etravirina	La combinación de dos NNRTIs no ha demostrado

  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11.414

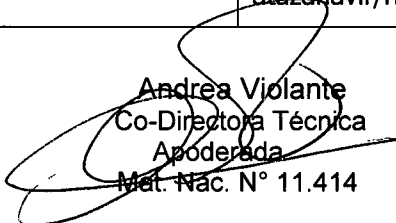


		ser beneficiosa. INTELENCE y delavirdina no se deben co-administrar.
<b>Agentes Antivirales para VIH: Inhibidores de la Proteasa (PIs)- No potenciados (es decir, sin la co-administración de una dosis baja de ritonavir)</b>		
atazanavir* fosamprenavir nelfinavir indinavir* (sin ritonavir)	↓ atazanavir ↑ amprenavir ↑ nelfinavir ↓ indinavir	El uso concomitante de INTELENCE con PIs sin la co-administración de una dosis baja de ritonavir puede ocasionar una alteración significativa en las concentraciones plasmáticas de los PI. INTELENCE no debe co-administrarse con PIs sin una dosis baja de ritonavir.
ritonavir*	↓ etravirina	El uso concomitante de INTELENCE con ritonavir 600 mg dos veces al día puede ocasionar una significativa disminución de la concentración plasmática de etravirina y la pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE. INTELENCE y ritonavir 600 mg no deben co-administrarse.
<b>Agentes Antivirales para VIH: Inhibidores de la Proteasa (PIs) – Potenciados (con la co-administración de una dosis baja de ritonavir)</b>		
tipranavir/ritonavir*	↓ etravirina	El uso concomitante de INTELENCE con tipranavir/ritonavir puede ocasionar una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas

  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11.414



		de etravirina y una pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE. INTELENCE y tipranavir/ritonavir no deben co-administrarse.
fosamprenavir/ ritonavir*	↑ amprenavir	Debido a un aumento significativo de la exposición sistémica de amprenavir, no se han establecido las dosis apropiadas de la combinación de INTELENCE y fosamprenavir/ritonavir. INTELENCE no se debe co-administrar con fosamprenavir/ritonavir
atazanavir/ ritonavir*	↓ atazanavir ↑ etravirina	El uso concomitante de INTELENCE con atazanavir/ritonavir puede ocasionar una disminución importante en la $C_{min}$ de atazanavir de alrededor de 38% y una pérdida del efecto terapéutico de atazanavir. Además, se anticipa que la exposición sistémica media (AUC) de etravirina luego de la co-administración de INTELENCE con atazanavir/ritonavir es 100% más alta que la exposición sistémica de etravirina observada en los ensayos Fase 3. INTELENCE no debe co-administrarse con atazanavir/ritonavir.

  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11.414

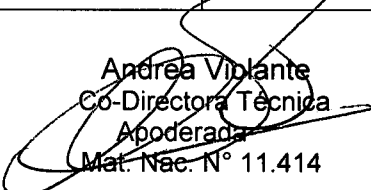


darunavir/ ritonavir	↓ etravirina	La exposición sistémica media (AUC) de etravirina se redujo alrededor de 37% cuando se co-administró INTELENCE con darunavir/ritonavir. Debido a que todos los sujetos en los ensayos Fase 3 recibieron darunavir/ritonavir como parte del régimen de base y se determinó que las exposiciones a etravirina en estos ensayos fue segura y eficaz, INTELENCE y darunavir/ritonavir pueden co-administrarse sin ningún ajuste de la dosis.
lopinavir/ ritonavir	↑ etravirina	Se anticipa que la exposición sistémica media (AUC) de etravirina luego de la co-administración de INTELENCE con lopinavir/ritonavir es alrededor de 85% más alta que la exposición sistémica media de etravirina, observada en los ensayos Fase 3. Es limitada la cantidad de datos seguros con altas exposiciones a etravirina, por lo tanto INTELENCE y lopinavir/ritonavir deben co-administrarse con precaución.
saquinavir/ ritonavir	↓ etravirina	La exposición sistémica media (AUC) de etravirina se redujo en alrededor de 33% cuando

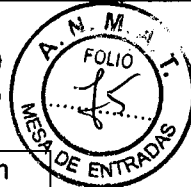
Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11.414



		<p>se co-administró INTELENCE con saquinavir/ritonavir. Debido a que la reducción en las exposiciones sistémicas de etravirina en presencia de saquinavir/ritonavir es similar a la reducción en las exposiciones sistémicas medias de etravirina en presencia de darunavir/ritonavir, INTELENCE y saquinavir/ritonavir pueden co-administrarse si ningún ajuste de la dosis.</p>
<b>Otros Agentes</b>		
<p><b>Antiarrítmicos:</b> amiodarona, bepridil, disopiramida, flecainida, lidocaína (sistémica), mexiletina, propafenona, quinidina</p>	↓ antiarrítmicos	<p>Las concentraciones de estos antiarrítmicos pueden verse reducidas cuando se co-administran con INTELENCE. INTELENCE y los antiarrítmicos deben co-administrarse con precaución. Se recomienda el control de la concentración de la droga, de ser factible.</p>
<p><b>Anticoagulantes:</b> warfarina</p>	↑ anticoagulantes	<p>Las concentraciones de warfarina pueden aumentar cuando se coadministra con INTELENCE. Se debe controlar la relación normalizada internacional (INR) cuando se combina warfarina con INTELENCE.</p>
<p><b>Anticonvulsivantes:</b></p>	↓ etravirina	Carbamazepina,

  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11.414



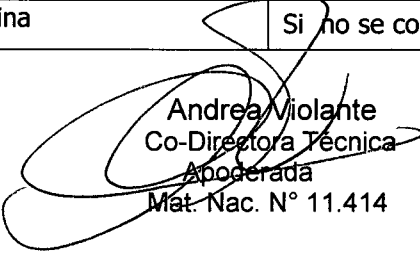


<p>carbamazepina, fenobarbital, fenitoína</p>		<p>fenobarbital y fenitoína son inductores de las enzimas de CYP450. INTELENCE no se debe utilizar en combinación con carbamazepina, fenobarbital o fenitoína ya que la co-administración puede ocasionar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de etravirina y pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE.</p>
<p><b>Antifúngicos:</b> fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol</p>	<p>↑ etravirina ↔ fluconazol ↓ itraconazol ↓ ketoconazol ↔ posaconazol ↔ voriconazol</p>	<p>El posaconazol es un potente inhibidor de CYP3A4 y el fluconazol es un potente inhibidor de CYP2C9; ambos pueden utilizarse sin ajuste de dosis de etravirina. El itraconazol y el ketoconazol son potentes inhibidores como así también sustratos de CYP3A4. El uso sistémico concomitante de itraconazol o ketoconazol e INTELENCE pueden utilizarse sin ajuste de dosis. El voriconazol es un sustrato de CYP2C19 y un inhibidor de CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19. El uso concomitante de voriconazol e INTELENCE puede realizarse sin ajuste de dosis sin incrementar las concentraciones plasmáticas</p>

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414

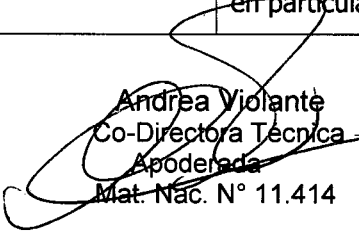


		de ambas drogas. Pueden ser necesarios ajustes de las dosis para itraconazol, ketoconazol dependiendo de otras drogas co-administradas
<b>Agentes antiinfecciosos:</b> Claritromicina*	↑ etravirina ↓ claritromicina ↑ 14-OH-claritromicina	La exposición a la claritromicina se vio reducida por INTELENCE, no obstante, las concentraciones del metabolito activo, 14-hidroxi-claritromicina, aumentaron. Debido a que la 14-hidroxi-claritromicina tiene menor actividad contra el Complejo <i>Micobacterium Avium</i> (MAC) la actividad general contra este patógeno puede verse alterada. Se deben considerar alternativas para la claritromicina, como ser la azitromicina, para el tratamiento de MAC.
<b>Agentes antimicobacterianos:</b> rifampina, rifapentina	↓ etravirina	La rifampina y la rifapentina son potentes inductores de las enzimas CYP450. INTELENCE no debe utilizarse con rifampina o rifapentina ya que la co-administración puede ocasionar una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de etravirina y la pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE.
<b>Agentes</b>	↓ etravirina	Si no se co-administra

  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11.414



<p><b>antimicobacterianos:</b> rifabutina*</p>	<p>↓ rifabutina ↓ 25-O desacetilrifabutina</p>	<p>INTELENCE con un inhibidor de proteasa, INTELENCE, rifabutin se pueden utilizar sin ajustes de la dosis. Si INTELENCE se co-administra con el darunavir, lopinavir o saquinavir, la combinación con rifabutin se debe utilizar con precaución debido a la potencial reducción significativas en la exposición a etravirina. Cuando se co-administra INTELENCE con rifabutina y un inhibidor de proteasa, la dosis recomendada del rifabutina es determinada por la información que prescribe el inhibidor de proteasa del régimen.</p>
<p><b>Benzodiazepinas:</b> diazepam</p>	<p>↑ diazepam</p>	<p>El uso concomitante de INTELENCE con diazepam puede incrementar las concentraciones plasmáticas de diazepam. Se puede requerir una disminución en la dosis de diazepam.</p>
<p><b>Corticosteroides:</b> Dexametasona (sistémica)</p>	<p>↓ etravirina</p>	<p>La dexametasona sistémica induce al CYP3A4 y puede reducir las concentraciones plasmáticas de etravirina. Esto puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE. La dexametasona sistémica debe utilizarse con precaución o se deben considerar alternativas en particular para un uso</p>

  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11.414

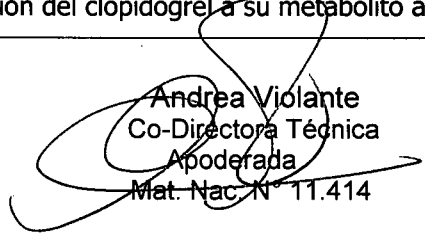


		prolongado.
<b>Productos Herbales:</b> Hierba de San Juan <i>(Hypericum perforatum)</i>	↓ etravirina	El uso concomitante de INTELENCE con productos que contienen la hierba de San Juan puede ocasionar una significativa disminución en las concentraciones plasmáticas de etravirina y una pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE. INTELENCE no debe co-administrarse con productos que contienen la hierba de San Juan.
<b>Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa:</b> atorvastatina*  fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina	↔ etravirina ↓ atorvastatina ↑ 2-OH-atorvastatina  ↔ etravirina ↑ fluvastatina, ↓ lovastatina, ↔ pravastatina ↔ rosuvastatina, ↓ simvastatina	La combinación de INTELENCE con atorvastatina se puede suministrar sin ningún ajuste de la dosis, no obstante, la dosis de atorvastatina puede requerir una modificación sobre la base de la respuesta clínica. No es de esperar la interacción entre pravastatina, rosuvastatina e INTELENCE. La lovastatina y la simvastatina son sustratos de CYP3A4 y la co-administración con INTELENCE puede ocasionar concentraciones plasmáticas más bajas del inhibidor de la HMG CoA reductasa. La fluvastatina es metabolizada

Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11.414



		por CYP2C9 y la co-administración con INTELENCE puede producir concentraciones plasmáticas más altas del inhibidor de la HMG CoA reductasa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis para estos inhibidores de la HMG CoA reductasa.
<b>Inmunosupresores:</b> ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↓ inmunosupresor	INTELENCE y los inmunosupresores sistémicos se deben co-administrar con precaución ya que las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus o tacrolimus pueden verse afectadas.
<b>Analgésicos Narcóticos:</b> metadona*	↔ etravirina ↔ metadone	INTELENCE y metadona se pueden co-administrar sin ajustes de las dosis, no obstante, se recomienda monitoreo clínico por el síndrome de abstinencia, ya que la terapia de mantenimiento con metadona puede requerir un ajuste en algunos pacientes.
<b>Inhibidores de la Fosfodiesterasa Tipo 5 (PDE-5):</b> sildenafil*, vardenafil, tadalafil	↓ sildenafil ↓ N-desmetilsildenafil	INTELENCE y sildenafil se pueden co-administrar sin ajustes de la dosis, sin embargo, las dosis de sildenafil puede requerir una modificación sobre la base del efecto clínico.
<b>Inhibidores de la</b>	La activación del clopidogrel a su metabolito activo puede	

  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11.414



<b>agregación plaquetaria:</b> Clopidogrel	disminuir cuando clopidogrel is co-administrado con INTELENCE. Alternativas al clopidogrel deben ser consideradas.
↑ = aumento, ↓ = disminución ↔ = sin modificación * La interacción entre INTELENCE y la droga se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones medicamentosas que se muestran son previstas.	

Además de las drogas que se incluyen en la Tabla 8, la interacción entre INTELENCE y las siguientes drogas fue evaluada en estudios clínicos y no se requiere ajuste de la dosis para ninguna de las drogas [ver *Farmacología Clínica*]: didanosina, enfuvirtida, etinilestradiol/noretindrona, omeprazol, paroxetina, raltegravir, ranitidina y tenofovir disoproxil fumarato.

### Uso en poblaciones especiales

**Embarazo:** No se han realizado estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de INTELENCE en mujeres embarazadas. Tampoco se han efectuado estudios farmacocinéticos en pacientes embarazadas. Los estudios sobre reproducción animal en ratas y conejos a exposiciones sistémicas equivalentes a aquellas con la dosis recomendada en humanos de 400 mg/día no revelaron evidencia de daño fetal. INTELENCE se debe utilizar durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

**Lactancia:** Los Centros para la Prevención y el Control de la Enfermedad recomiendan que las madres infectadas con VIH no amamenten a sus hijos a fin de evitar el riesgo de transmisión postnatal del VIH. Se desconoce si la etravirina es secretada en la leche materna. Debido a la posibilidad de transmisión de VIH y a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes, se debe instruir a las madres que no amamenten a sus hijos si están tomando INTELENCE.

**Uso en pediatría:** No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

**Uso en pacientes geriátricos:** Los estudios clínicos con INTELENCE no incluyen suficiente cantidad de sujetos de 65 años de edad y más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los sujetos más jóvenes y los de edad avanzada. En general, la selección

Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nec. N° 11.414

de la dosis para un paciente de edad avanzada debe realizarse con precaución, reflejando una mayor frecuencia de un deterioro en la función cardíaca, renal o hepática, o de una enfermedad concomitante u otra terapia medicinal.

*Deterioro hepático:* No se requiere un ajuste de la dosis de INTELENCE en pacientes con deterioro hepático leve (índice de Child –Pugh Clase A) o moderado (índice de Child –Pugh Clase B). La farmacocinética de INTELENCE no ha sido evaluada en pacientes con deterioro hepático severo (índice de Child –Pugh Clase C).

*Deterioro Renal:* Debido a que la depuración renal de la etravirina es insignificante (< 1,2%), no es de esperar una disminución en la depuración corporal total en pacientes con deterioro renal. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con deterioro renal. A causa de que la etravirina es altamente afín a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se pueda eliminar por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

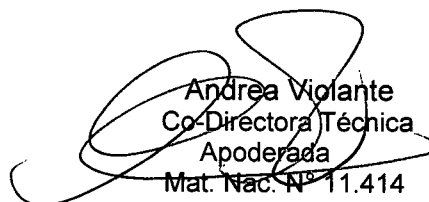
## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Reacciones adversas de la droga de ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones considerablemente variables, los porcentajes de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de una droga no se pueden comparar directamente con los porcentajes en los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar los porcentajes que se observan en la práctica.

La evaluación de seguridad se basa por completo en la información de 1203 sujetos en los ensayos Fase 3 con control de placebo en curso, TMC125-C206 y TMC125-C216, realizados en sujetos adultos infectados con VIH-1 con experiencia en el tratamiento antirretroviral, 599 de los cuales recibieron INTELENCE (200 mg dos veces al día). En estos ensayos agrupados, la exposición promedio para sujetos en el brazo de INTELENCE y el brazo de placebo fue 30,0 y 29,1 semanas, respectivamente.

En la Tabla 9 se presentan los eventos adversos de todas las intensidades e independientemente de la causalidad, reportados con mayor frecuencia (> 10%), que ocurrieron en un porcentaje más alto en los sujetos tratados con INTELENCE en comparación con los sujetos tratados con placebo.



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414



<b>Tabla 9: Eventos Adversos de Todas las Intensidades e Independientemente de la Causalidad en un Porcentaje más Alto en Comparación con Placebo en &gt; 10% de Sujetos Adultos en el Grupo de Tratamiento con INTELENCE</b>		
<b>Ensayos Agrupados TMC125-C206 y TMC125-C216</b>		
<b>Clase de Sistema Orgánico, Término preferido, %</b>	<b>INTELENCE + BR N=599</b>	<b>Placebo + BR N=604</b>
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>		
Náuseas	13,9%	11,1%
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>		
Rash (de cualquier tipo)	16,9%	9,3%
N= Cantidad total de sujetos por grupo de tratamiento, BR= Régimen de base		

La reacción adversa de la droga (ADR) que se reportó más frecuentemente, de por lo menos Grado 2 de severidad fue el rash (9,0%). Se reportaron en < 0,1% de los sujetos durante el desarrollo clínico con INTELENCE Síndrome de Stevens-Johnson, reacción de hipersensibilidad y eritema multiforme. Un total de 2% de sujetos infectados con VIH-1 en ensayos Fase 3 que recibieron INTELENCE discontinuaron a causa del rash. En general, en los ensayos clínicos, el rash fue leve a moderado, ocurrió principalmente en la segunda semana de terapia y fue poco frecuente luego de la Semana 4. El rash, en general, se resolvió dentro de 1-2 semanas de terapia continua [ver ADVERTENCIAS]. La incidencia del rash fue más alta en mujeres en comparación con hombres en el brazo de INTELENCE. Los pacientes con antecedentes de rash relacionado a NNRTIs no tuvieron aparentemente mayor riesgo de desarrollo de rash relacionado a INTELENCE en comparación con pacientes sin antecedentes de rash relacionado a NNRTIs.

#### *Reacciones Adversas Comunes*

En la Tabla 10 se presentan las ADRs de intensidad moderada o mayor ( $\geq$  Grado 2) y que se reportaron en  $\geq$  2% de los sujetos tratados con INTELENCE. Las anomalías de laboratorio consideradas ADRs se incluyen en la Tabla 11.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414





<b>Tabla 10: Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento* de Intensidad Moderada<sup>†</sup> (Grados 2-4) en <math>\geq 2\%</math> de los Sujetos Adultos en los Grupos de Tratamiento con INTELENCE</b>		
<b>Ensayos Agrupados TMC125-C206 y TMC125-C216</b>		
<b>Clase de Sistema Orgánico, Término preferido, %</b>	<b>INTELENCE + BR N=599</b>	<b>Placebo + BR N=604</b>
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>		
Diarrea	5,2%	9,6%
Náuseas	4,7%	3,5%
Dolor Abdominal	3,0%	2,5%
Vómitos	2,3%	2,0%
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Aplicación</b>		
Fatiga	3,3%	4,0%
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>		
Neuropatía periférica	2,8%	1,8%
Dolor de cabeza	2,7%	4,1%
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>		
Rash	9,0%	3,1%
<b>Trastornos Vasculares</b>		
Hipertensión	2,8%	2,2%
N= Cantidad total de sujetos por grupo de tratamiento, BR= Régimen de base		
* Incluye reacciones adversas al menos posible, probable o muy probablemente relacionadas con la droga.		
† Las intensidades se definen a continuación: Moderada (molestia suficiente como para ocasionar interferencia con las actividades habituales); Severa (incapacitante, incapacidad para trabajar o realizar actividades habituales).		

### *Reacciones Adversas Menos Comunes*

Las ADRs emergentes del tratamiento que ocurrieron en menos del 2% de los sujetos (n=599) tratados con INTELENCE y de intensidad al menos moderada ( $\geq$  Grado 2) se detallan a continuación según el sistema corporal:

*Trastornos Cardíacos:* infarto de miocardio, angina de pecho, fibrilación atrial

Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11.414



*Trastornos del Oído y del Laberinto:* vértigo

*Trastornos Oculares:* visión borrosa

*Trastornos Gastrointestinales:* enfermedad por reflujo gastroesofágico, flatulencias, gastritis, distensión abdominal, pancreatitis, constipación, sequedad de boca, hematemesis, arcadas, estomatitis

*Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración:* debilidad

*Trastornos Hematológicos:* anemia, anemia hemolítica

*Trastornos Hepatobiliares:* hepatitis citolítica, esteatosis hepática, hepatitis, hepatomegalia

*Trastornos del Sistema Inmunológico:* hipersensibilidad a los medicamentos, síndrome de reconstitución inmunitaria

*Trastornos Nutricionales y Metabólicos:* diabetes mellitus, dislipidemia, anorexia

*Trastornos del Sistema Nervioso:* parestesia, somnolencia, convulsiones, hipoestesia, síncope, amnesia, hipersomnolia, temblores

*Trastornos Psiquiátricos:* insomnio, ansiedad, trastornos del sueño, sueños anormales, estado de confusión, desorientación, nerviosismo, pesadillas

*Trastornos Renales y del Aparato Urinario:* insuficiencia renal

*Sistema Reproductivo y Trastornos Mamarios:* ginecomastia

*Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino:* disnea por esfuerzo, broncoespasmos

*Trastornos de la Piel y Tejidos Subcutáneos:* sudoración nocturna, hiperhidrosis, prurito, piel seca, lipohipertrofia, tumefacción facial

Entre las ADRs adicionales de intensidad al menos moderada que se observaron en otros ensayos se incluyen lipodistrofia adquirida, edema angioneurótico, eritema multiforme y ataque cerebral hemorrágico, cada uno se reportó en no más del 0,5% de los sujetos.

Síndrome de Stevens Johnson (< 0.1%) y necrólisis epidérmica tóxica (< 0.01%) se han reportado durante el desarrollo clínico con INTELENCE.

*Anormalidades de Laboratorio en Pacientes con Experiencia en el Tratamiento:*

En la Tabla 11 se presentan anomalías de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a Grado 4 que representan un empeoramiento desde la admisión, observadas en los sujetos adultos tratados con INTELENCE.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414

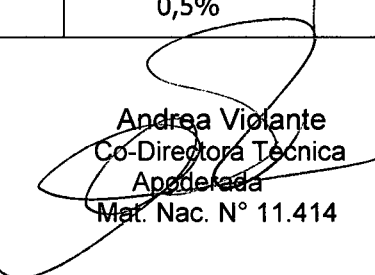


<b>Tabla 11: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas de Grado 2 a 4 Observadas en Sujetos con Experiencia en el Tratamiento</b>			
<b>Ensayos Agrupados TMC125-C206 y TMC125-C216</b>			
<b>Parámetro de Laboratorio</b> <b>Término preferido,</b> <b>%</b>	<b>Porcentaje de Toxicidad DAIDS</b>	<b>INTELENCE + BR</b> <b>N = 599</b>	<b>Placebo + BR</b> <b>N = 604</b>
<b>BIOQUÍMICA GENERAL</b>			
<b>Amilasa pancreática</b>			
Grado 2	> 1,5-2 x ULN	5,9%	7,3%
Grado 3	> 2-5 x ULN	6,3%	7,0%
Grado 4	> 5 x ULN	1,2%	1,0%
<b>Lipasa</b>			
Grado 2	>1,5-3 x ULN	3,4%	4,8%
Grado 3	>3-5 x ULN	1,7%	1,2%
Grado 4	> 5 x ULN	1,0%	0,5%
<b>Creatinina</b>			
Grado 2	> 1,4-1,8 x ULN	4,7%	4,0%
Grado 3	> 1,9-3,4 x ULN	1,9%	1,2%
Grado 4	> 3,4 x ULN	0%	0,2%
<b>HEMATOLOGÍA</b>			
<b>Disminución de la hemoglobina</b>			
Grado 2	90-99 g/L	1,9%	3,5%
Grado 3	70-89 g/L	1,0%	0,7%
Grado 4	< 70 g/L	0,7%	0,7%
<b>Neutrófilos</b>			
Grado 2	750-999/mm <sup>3</sup>	4,4%	5,3%
Grado 3	500-749/mm <sup>3</sup>	2,7%	3,5%
Grado 4	<500/mm <sup>3</sup>	1,0%	2,8%
<b>Recuento de plaquetas</b>			
Grado 2	50.000-99.999/mm <sup>3</sup>	2,9%	4,5%
Grado 3	25.000-49.999/mm <sup>3</sup>	1,2%	0,8%
Grado 4	<25.000/mm <sup>3</sup>	0,2%	0,2%

Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11.414



<b>LÍPIDOS Y GLUCOSA</b>			
<b>Colesterol total</b>			
Grado 2	>6,20-7,77 mmol/L 240-300 mg/dL	18,0%	12,6%
Grado 3	>7,77 mmol/L >300 mg/dL	5,8%	4,1%
<b>Lipoproteína de baja densidad</b>			
Grado 2	4,13-4,9 mmol/L 160-190 mg/dL	11,5%	9,15
Grado 3	> 4,9 mmol/L >190 mg/dL	5,2%	5,4%
<b>Triglicéridos</b>			
Grado 2	5,65-8,48 mmol/L 500-750 mg/dL	7,1%	6,5%
Grado 3	8,49-13,56 mmol/L 751-1200 mg/dL	4,1%	3,0%
Grado 4	>13,56 mmol/L >1200 mg/dL	2,9%	1,3%
<b>Niveles de glucosa elevados</b>			
Grado 2	6,95-13,88mmol/L 161-250 mg/dL	13,1%	10,8%
Grado 3	13,89-27,75 mmol/L 251-500 mg/dL	2,5%	1,8%
Grado 4	> 27,75 mmol/L > 500 mg/dL	0%	0,2%
<b>PARÁMETROS HEPÁTICOS</b>			
<b>Alanina amino transferasa</b>			
Grado 2	2.6-5 x ULN	5,1%	6,5%
Grado 3	5.1-10 x ULN	2,0%	1,3%
Grado 4	> 10 x ULN	0,5%	0,3%
<b>Aspartato amino transferasa</b>			
Grado 2	2.6-5 x ULN	5,1%	6,5%
Grado 3	5.1-10 x ULN	2,0%	1,3%
Grado 4	> 10 x ULN	0,5%	0,3%

  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11.414





ULN = Límite superior del valor normal, BR= Régimen de base

*Pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C:*

En los ensayos Fase 3, TMC125-C206 y TMC125-C216, se permitió el reclutamiento de 140 sujetos (12,4%) de un total de 1130 sujetos con una co-infección crónica con el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C. Las anormalidades AST y ALT ocurrieron con mayor frecuencia en los sujetos co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C en ambos grupos de tratamiento. Se produjeron anormalidades de laboratorio de Grado 2 o más, las cuales representaron un empeoramiento a partir de la admisión en cuanto a AST, ALT o bilirrubina total en 22,8%; 21,14% y 5,7% respectivamente, de los sujetos co-infectados tratados con en comparación con 5,5%; 6,1% y 2,1% de sujetos no co-infectados tratados con INTELENCE. En general, los eventos adversos reportados por los sujetos tratados con INTELENCE con co-infección por el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C resultaron similares a los de los sujetos tratados con INTELENCE sin co-infección por el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C.

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante experiencias posteriores a la comercialización de INTELENCE.

*Desórdenes del sistema inmune*

Reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas y fueron caracterizadas por erupción, síntomas orgánicos, e infrecuentemente disfunción orgánica, incluyendo falla hepática.

(Ver advertencias).

*Desórdenes del sistema musculoesquelético y tejido conectivo*

Rabdomiolisis

**SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe un antídoto específico para la sobredosis con INTELENCE. La experiencia en humanos de sobredosis con INTELENCE es limitada. La dosis más alta estudiada en voluntarios sanos fue de 400 mg una vez al día. El tratamiento de la sobredosis con INTELENCE consiste en tomar medidas generales de apoyo, incluso control de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente. Si se indica, se debe lograr la eliminación de la sustancia activa no

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apodada  
Mat. Nac. N° 11.414



absorbida mediante emesis o lavado gástrico. La administración de carbón activado también puede utilizar para ayudar con la eliminación de la sustancia activa no absorbida. Debido a que la etravirina es altamente afín a las proteínas, es poco probable que con diálisis se produzca una eliminación significativa 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

### **PRESENTACIÓN**

INTELENCE comprimidos se presenta como comprimidos ovalados blanco a blanquecinos, que contienen 100 mg de etravirina. Cada comprimido se encuentra grabado con "TMC125" de un lado y "100" del otro lado.

INTELENCE comprimidos se proporciona en frascos conteniendo 120 comprimidos. Cada frasco contiene 3 saquitos con desecante.

### **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.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.574

**Director Técnico:** Miguel A. Larroca

Fabricado para Tibotec, Inc. por:

Janssen-Cilag S.p.A.

Via C. Janssen

Borgo S. Michele

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414

ORIGINAL

2582



04010 Latina, ITALIA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., bajo licencia de Tibotec Pharmaceuticals Limited

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires

ARGENTINA

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

A small, stylized handwritten mark or signature in the bottom left corner.

A large, stylized handwritten signature of Andrea Violante, written in black ink, overlapping the typed name and title.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11.414