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

DISPOSICIÓN Nº 2595

BUENOS AIRES, 02 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003743-13-4 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 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.

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

Que a fojas 226 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 Nº 54.574 y Disposición Nº 3642/08, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 42 a 155.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3642/08 los prospectos autorizados por las fojas 42 a 79, 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

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 y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-003743-13-4

DISPOSICIÓN Nº

js 2595

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
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 Nº.....2595... a los efectos de su anexado 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 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 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° 0596/13.-	Prospectos de fs. 42 a 155, corresponde desglosar de fs. 42 a 79.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado 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

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

Autorización Nº 54.574 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....02 MAY 2013.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-003743-13-4

DISPOSICIÓN Nº 2595

js

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. FOLIO 42 MESA DE ENTRADAS

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).

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

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

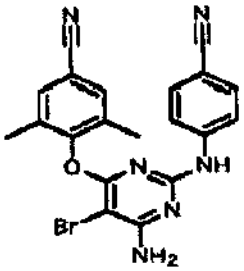
A.N.M.A.T. FOLIO 43 DE ENTRADAS

- La historia del tratamiento y, si se encuentra disponible, la prueba de resistencia, deben 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-[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

Mecanismo de Acción

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

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 44 MESA DE ENTRADAS

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.

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)*

Parámetro	**Etravirina 200 mg dos veces al día N=574**
AUC_{12h} (ng•h/mL)	
Media Geométrica ± Desviación Estándar	4531,53 ± 4543,69
Promedio (Amplitud Intercuartilo)	4450,7 (3091,3 – 6315,0)
C_{0h} (ng/mL)	
Media Geométrica ± Desviación Estándar	296,74 ± 377,52
Promedio (Amplitud Intercuartilo)	298,8 (188,5 – 462,3)

* Todos los sujetos infectados con VIH-1 reclutados para los ensayos clínicos Fase 3 recibieron darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día como parte de su régimen de base. Por consiguiente, las

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 45 MESA ENTRADAS

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

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

2595
A.N.M.A.T. FOLIO 46 MESA DE ENTRADA

Eliminación

Luego de la administración oral de una única dosis de 800 mg de ^{14}C-etravirina, 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. 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 (± desviación estándar) de la etravirina fue de alrededor de 41 (± 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}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 plasmáticas, es poco probable que pueda eliminarse significativamente mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

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 C_{min} de la etravirina. El efecto de la co-administración de INTELENCE sobre los valores de la AUC, C_{max} y C_{min} de otras drogas se resume en la Tabla 3 (efecto de INTELENCE sobre otras

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

M.A.T. FOLIO 48 MESA DE ENTRADAS

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

				Relación Media de los Parámetros Farmacocinéticos de Etravirina 90% IC, Sin efecto = 1,00		
Droga co-administrada	**Dosis/Cronograma de Droga Co-administrada**	**N**	**Exposición**	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**
Co-administración con Inhibidores de la Proteasa (PIs)						
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)
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)
Co-Administración con Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (NRTIs)						
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)
Co-Administración con Inhibidores de la Transferencia de Filamentos de la Integrasa						
Raltegravir	400 mg b.i.d.	19	↔	1,04	1,10	1,17

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO - DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 49 MESA DE ENTRADAS

				(0,97-1,12)	(1,03-1,16)	(1,10-1,26)
Co-administración con Otras Drogas						
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; ↓ = 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

				Relación Media de los Parámetros Farmacocinéticos de las Drogas Co-administradas 90% IC, Sin efecto = 1,00		
Droga co-administrada	**Dosis/Cronograma de Droga Co-administrada**	**N**	**Exposición**	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**
Co-administración con Inhibidores de la Proteasa (PIs)						
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)

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 50 MEDICAMENTOS

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/ Ritonavir	500/200 mg b.i.d.	19	↑	1,14 (1,02-1,27)	1,18 (1,03-1,36)	1,24 (0,96-1,59)
Co-Administración con Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (NRTIs)						
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)
Co-Administración con Inhibidores de la Transferencia de Filamentos de la Integrasa						
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)
Co-administración con Otras Drogas						
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 dosificación individual que oscila entre 60 y 130 mg/día	16	↔	1,02 (0,96-1,09)	1,06 (0,99-1,13)	1,10 (1,02-1,19)
S(+)-Metadona		16	↔	0,89 (0,83-0,97)	0,89 (0,82-0,96)	0,89 (0,81-0,98)

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO - DIRECTORA TÉCNICA

2595
A.N.M.A.T. FOLIO 51 FECHA DE ENTRADA

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 α, β y γ.

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 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 entre11,5 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).

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 52 MESA DE ENTRADAS

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 múltiplo promedio en la susceptibilidad a etravirina de 40 veces a partir de la referencia y un cambio múltiplo de 6 veces 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

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 52 MESA DE ENTRADAS

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 ≤ 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.

Análisis del Resultado Virológico 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).

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO - DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 54 MESA DE ENTRADAS

Tabla 4: Proporción de sujetos con < 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		
# NNRTI* Definidos por IAS-USA	**Brazos de etravirina N = 565**	
	ENF Re-utilizado/no utilizado	**ENF *De Novo***
Todos los Rangos	60% (251/420)	70% (102/145)
0-2	66% (213/322)	76% (80/105)
≥ 3	39% (38/98)	55% (22/40)
	Brazos de Placebo N = 593	
Todos los Rangos	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 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.

Tabla 5: Proporción de Sujetos con < 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			
Cambio Múltiplo de Etravirina		**Brazos de etravirina N = 561**	
	ENF Re-utilizado/no utilizado	**ENF *De Novo***	**Rango de Respuesta Clínica**
Todos los Rangos	60% (249/416)	70% (102/145)	Respuesta General
0-3	70% (190/273)	82% (75/92)	Más Alto que la

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

2595
A.N.M.A.T. FOLIO 55 MESA DE ENTRADAS

			Respuesta General
> 3 – 13	47% (37/78)	50% (19/38)	Más Bajo que la Respuesta General
> 13	34% (22/65)	53% (8/15)	Más Bajo que la Respuesta General
		Brazos de Placebo N = 593	
Todos los rangos	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 metabólica. La etravirina no indujo al daño cromosómico en la prueba *in vivo* de micronúcleo en ratones [*Ver* TOXICOLOGÍA NO-CLÍNICA, *Farmacología y toxicología en Animales*].

Deterioro de la Fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad y desarrollo embriónico prematuro cuando se analizó etravirina en ratas con dosis maternales 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

A.N.M.A.T. FOLIO 56 FECHA DE ENTRADA

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 análisis genotípicos previos, y 3 o más de las siguientes mutaciones primarias de PI en el 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% re-utilizó ENF. De los sujetos tratados con placebo, el 26,5% utilizó ENF *de novo* y el 20,4% re-utilizó 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.

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 57 MESA DE ENTRADAS

Tabla 6: Características Demográficas y de las Enfermedades Basales de los Sujetos en los Ensayos TMC125-C206 y TMC125-C216 (análisis agrupados)		
	Ensayos Agrupados TMC125-C206 y TMC125-C216	
	INTELENCE + BR N = 599	**Placebo + BR N = 604**
Características Demográficas		
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%
Hispánica	11,3%	12,2%
Asiática	1,3%	0,6%
Otras	4,1%	4,5%
Características de las Enfermedades Basales		
ARN del VIH-1 basal promedio en plasma (porcentaje), log_{10} 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^3	99 (1-789)	109 (0-912)
Porcentaje de Sujetos con Recuento de Células CD4+ Basal:		
< 50 células/mm^3	35,6%	34,7%
≥ 50 células/mm^3 y <200 células/mm^3	34,8%	34,5%
≥ 200 células/mm^3	29,6%	30,8%
Cantidad Promedio (rango) de	4	4

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNI

A.N.M.A.T. FOLIO 58 MESA DE ENTRADA

Mutaciones Primarias PI	(0-7)	(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† NNRTI	2 (0-5)	2 (0-4)
Cambio Múltiplo Promedio del Virus 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%

RAMs = Mutaciones Asociadas a la Resistencia, BR = régimen de base

FC = Cambio múltiplo en EC_{50}

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

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.

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Tabla 7: Resultados del Tratamiento en la Semana 24 de los Ensayos TMC125-C206 y TMC125-C216 (Análisis Agrupados)		
	Ensayos Agrupados TMC125-C206 y TMC125-C216	
	INTELENCE + BR N = 599	**Placebo + BR N = 604**
Respondedores Virológicos en la Semana 24 Carga viral < 50 copias de ARN del VIH-1/mL	358 (59,8%)	243 (40,2%)
Fallas Virológicas (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†:		
A causa de VF	2 (0,3%)	3 (0,5%)
A causa de eventos adversos	28 (4,7%)	11 (1,8%)
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 VHI-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 $\log_{10}$ copias/mL para los sujetos tratados con INTELENCE y -1,68 $\log_{10}$ 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^3 y de 64 células/mm^3 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.

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 66 MÓDULO DE ENTRADA

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 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 incluyendo DRESS (Erupción cutánea por Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos), caracterizadas por rash, síntomas

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 61 FECHA DE ENTRADA

orgánicos, y en algunas ocasiones disfunciones orgánicas, incluyendo falla hepática (ver sección Reacciones Adversas).

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.

Erupción cutánea

Erupción cutánea ha sido reportada con INTELENCE. Más frecuentemente, la erupción cutánea fue suave a moderada, ocurrida en la segunda semana de terapia y fue infrecuente después de la semana 4. La erupción cutánea fue mayormente auto-limitante y se resolvió generalmente dentro de 1 a 2 semanas en terapia continua. La incidencia de erupción cutánea fue más alta en mujeres (ver sección Reacciones Adversas).

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 cushingoide". 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

Los pacientes infectados por el VIH que presentan una inmunodeficiencia grave cuando se instaura 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

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A
Apoderada

FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 62 MAT. DE ENTRADAS

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 jiroveci*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y proceder a su tratamiento cuando sea necesario. Desórdenes autoinmunes tales como el padecimiento de Graves también han sido reportados que ocurren en el ajuste de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo para el comienzo es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de iniciar el tratamiento (ver sección Reacciones Adversas).

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) droga(s) co-administrada(s) (ver Tabla 4). [*Ver también* INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y 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.

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 *[Ver Farmacología Clínica]*		
Clase de Droga Concomitante: Nombre de la Droga	**Efecto sobre la Concentración de Etravirina o Droga Concomitante**	**Comentario Clínico**
Agentes Antivirales-VIH: inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTIs)		

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

M.A.T. FOLIO 63 ENTRADAS

efavirenz* nevirapina* rilpivirina	↓ 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 ser beneficiosa. INTELENCE y delavirdina no se deben co-administrar.
Agentes Antivirales para VIH: Inhibidores de la Proteasa (PIs)- No potenciados (es decir, sin la co-administración de una dosis baja de ritonavir)		
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.
Agentes Antivirales para VIH: Inhibidores de la Proteasa (PIs) – Potenciados (con la co-administración de una dosis baja de ritonavir)		
tipranavir/ritonavir*	↓ etravirina	El uso concomitante de INTELENCE con tipranavir/ritonavir puede

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 64 MESA DE ENTRADAS

		ocasionar una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas 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.
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

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

2535
A.N.M.A.T. FOLIO 65 MESA DE ENTRADAS

		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 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.
Otros Agentes		
Antiarrítmicos: amiodarona, bepridil, disopiramida,	↓ antiarrítmicos	Las concentraciones de estos antiarrítmicos pueden verse reducidas cuando se co-administran con INTELENCE. INTELENCE y los

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO - DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 66 MES DE ENTRADAS

flecainida, lidocaína (sistémica), mexiletina, propafenona, quinidina		antiarrítmicos deben co-administrarse con precaución. Se recomienda el control de la concentración de la droga, de ser factible.
Anticoagulantes: warfarina	↑ anticoagulantes	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.
Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↓ etravirina	Carbamazepina, 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.
Antifúngicos: fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↑ etravirina ↔ fluconazol ↓ itraconazol ↓ ketoconazol ↔ posaconazol ↔voriconazol	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,

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
DIRECTORA TÉCNICA

I.N.M.A.T. FOLIO 67 MESA DE ENTRADAS

		CYP2C9 y CYP2C19. El uso concomitante de voriconazol e INTELENCE puede realizarse sin ajuste de dosis sin incrementar las concentraciones plasmáticas de ambas drogas. Pueden ser necesarios ajustes de las dosis para itraconazol, ketoconazol dependiendo de otras drogas co-administradas
Agentes antiinfecciosos: 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 *Micobacterium Avium* (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.
Antimalaricos: Artemether/Lumefantrina	↓ artemether ↓ dihydroartemisinina ↓ lumefantrina ↔ etravirina	No se necesita de ajuste de dosis para INTELENCE. Se necesita precaución cuando se co-administra INTELENCE y artemether/lumefantrina debido a que es desconocido si una reducción en la exposición de artemether o su metabolito activo, la dihidroartemisina, puede resultar en un decremento en la eficacia antimalárica.
Agentes antimicobacterianos: rifampina,	↓ etravirina	La rifampina y la rifapentina son potentes inductores de las enzimas CYP450. INTELENCE no debe

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

N.M.A.T. FOLIO 68 MESA DE ENTRADAS

rifapentina		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.
Agentes antimicobacterianos: rifabutina*	↓ etravirina ↓ rifabutina ↓ 25-*O* desacetilrifabutina	Si no se co-administra 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.
Benzodiazepinas: diazepam	↑ diazepam	El uso concomitante de INTELENCE con diazepam puede incrementar las concentraciones plasmáticas de diazepam. Se puede requerir una disminución en la dosis de diazepam.
Corticosteroides: Dexametasona (sistémica)	↓ etravirina	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 prolongado.
Agentes antivirales		Basado en la ruta de eliminación renal

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 68 MESA DE ENTRADAS

directos para virus de Hepatitis C (HCV): Ribavirina Telaprevir	 ↓ telaprevir ↔ etravirina	de ribavirina, no se esperan interacciones entre los fármacos ribavirina e INTELENCE. La combinación de INTELENCE y telaprevir puede ser usada sin ajustes de dosis.
Productos Herbales: Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)	↓ 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.
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa: 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 por CYP2C9 y la co-administración con INTELENCE puede producir concentraciones plasmáticas

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

		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.
Inmunosupresores: 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.
Analgésicos Narcóticos: 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.
Inhibidores de la Fosfodiesterasa Tipo 5 (PDE-5): 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.
Inhibidores de la agregación plaquetaria: Clopidogrel	La activación del clopidogrel a su metabolito activo puede 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.

Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO - DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 71 MESA DE ENTRADAS

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 amamanten 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 amamanten 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 de la dosis para un paciente de edad avanzada debe realizarse con precaución, reflejando la 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.

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

2595
A.N.M.A.T. FOLIO 72 MESA DE ENTRADAS

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.

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

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 72 MINISTERIO DE SALUD

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 en los estudios DUET (erupción cutánea≥ Grado 2 fue reportada en 9/60 [15.0%] de mujeres versus 51/539 [9.5%] de hombres; discontinuaciones debido a erupción cutánea fueron reportadas en 3/60 [5.0%] de mujeres versus 10/539 [1.9%] de hombres) (ver sección ADVERTENCIAS). 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 (≥ Grado 2) y que se reportaron en ≥ 2% de los sujetos tratados con INTELENCE. Las anormalidades de laboratorio consideradas ADRs se incluyen en la Tabla 11.

Tabla 10: Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento* de Intensidad Moderada[+] (Grados 2-4) en ≥ 2% de los Sujetos Adultos en los Grupos de Tratamiento con INTELENCE		
Ensayos Agrupados TMC125-C206 y TMC125-C216		
Clase de Sistema Orgánico, Término preferido, %	**INTELENCE + BR N=599**	**Placebo + BR N=604**
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	5,2%	9,6%
Náuseas	4,7%	3,5%
Dolor Abdominal	3,0%	2,5%
Vómitos	2,3%	2,0%
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Aplicación		
Fatiga	3,3%	4,0%
Trastornos del Sistema Nervioso		
Neuropatía periférica	2,8%	1,8%
Dolor de cabeza	2,7%	4,1%
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo		
Rash	9,0%	3,1%

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 74 MESA DE ENTRADAS

Trastornos Vasculares		
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 (≥ Grado 2) se detallan a continuación según el sistema corporal:

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

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, hipersomnia, 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

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 75 MINISTERIO DE SALUD

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 anormalidades de laboratorio seleccionadas de Grado 2 a Grado 4 que representan un empeoramiento desde la admisión, observadas en los sujetos adultos tratados con INTELENCE.

Tabla 11: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas de Grado 2 a 4 Observadas en Sujetos con Experiencia en el Tratamiento			
Ensayos Agrupados TMC125-C206 y TMC125-C216			
Parámetro de Laboratorio Término preferido, %	**Porcentaje de Toxicidad DAIDS**	**INTELENCE + BR N = 599**	**Placebo + BR N = 604**
BIOQUÍMICA GENERAL			
Amilasa pancreática			
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%
Lipasa			
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%
Creatinina			
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%
HEMATOLOGÍA			

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 76 MESA DE ENTRADAS

Disminución de la hemoglobina			
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%
Neutrófilos			
Grado 2	750-999/mm^3	4,4%	5,3%
Grado 3	500-749/mm^3	2,7%	3,5%
Grado 4	<500/mm^3	1,0%	2,8%
Recuento de plaquetas			
Grado 2	50.000-99.999/mm^3	2,9%	4,5%
Grado 3	25.000-49.999/mm^3	1,2%	0,8%
Grado 4	<25.000/mm^3	0,2%	0,2%
LÍPIDOS Y GLUCOSA			
Colesterol total			
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%
Lipoproteína de baja densidad			
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%
Triglicéridos			
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%
Niveles de glucosa elevados			
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%

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A.
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

2595
A.N.M.A.T. FOLIO 77 MESA DE ENTRADAS

Grado 4	> 27,75 mmol/L > 500 mg/dL	0%	0,2%
PARÁMETROS HEPÁTICOS			
Alanina amino transferasa			
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%
Aspartato amino transferasa			
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%
ULN = Límite superior del valor normal, BR= Régimen de base			

Lipodistrofia

En los pacientes infectados por el VIH el tratamiento antirretroviral combinado, se ha relacionado con redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia), que incluye pérdida de la grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia mamaria y acumulación dorsocervical de grasa (joroba de búfalo) (ver sección ADVERTENCIAS).

Síndrome de reconstitución inmune

En el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia grave pueden presentar desde una reacción inflamatoria hasta infecciones oportunistas asintomáticas o latentes (síndrome de reconstitución inmune). Desórdenes autoinmunes tales como padecimiento de Graves también han sido reportados en el contexto del síndrome de Reconstitución Inmune (ver sección ADVERTENCIAS).

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

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO - DIRECTORA TÉCNIC

A.N.M.A.T. FOLIO 78 MESA DE ENTRADAS

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 incluyendo DRESS (Erupción cutánea por Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos) 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 absorbida mediante emesis o lavado gástrico. La administración de carbón activado también se 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

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 78 MESA DE ENTRADAS

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 Nº 54.574

Director Técnico: Miguel A. Larroca

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

Fecha de última revisión:

Farm. Viviana Hermoso
JANSSEN-CILAG Farmacéutica S.A
Apoderada

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. SILVANA CECILIA CARAVETTA
CO - DIRECTORA TÉCNICA