



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **5987**

BUENOS AIRES, 25 SEP 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003608-13-9 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 autorización para importar la nueva concentración de ETRAVIRINA 200 mg, forma farmacéutica: COMPRIMIDOS, para la especialidad medicinal denominada: INTELENCE, inscripta bajo el Certificado N° 54.574.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de ITALIA, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 5987

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición N° 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 317 y 318 consta el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

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.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 1271/13.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de ETRAVIRINA 200 mg, forma farmacéutica: COMPRIMIDOS, para la



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **5987**

especialidad medicinal denominada: INTELENCE, inscripta bajo el Certificado N° 54.574.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fojas 61 a 66, prospectos de fojas 204 a 293, información para el paciente de fojas 295 a 315, a desglosar las fojas 61 a 62 (rótulos), 204 a 233 (prospectos), 295 a 301 (información para el paciente).

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.574 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscribáse la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N°: 1-0047-0000-003608-13-9

DISPOSICION N°: **5987**

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**5987**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.574 las nuevas concentraciones, solicitadas por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., para la especialidad medicinal denominada INTELENCE/ ETRAVIRINA, otorgada según Disposición N° 3642/08, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-006691-08-1.-

La siguiente información figura consignada para las concentraciones autorizadas:

Nombre Comercial: INTELENCE.-

Nombre/s genérico/s: ETRAVIRINA.-

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS.-

Clasificación ATC: J05A6.-

Indicaciones: 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 de la transcriptasa reversa no



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

análogo de nucleósidos (INNTR) y a otro agentes antirretrovirales. Esta indicación se basa en los análisis realizados en la semana 48 de 2 ensayos de fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes ampliamente tratados, con cepas virales con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogo de nucleósidos (INNTR) y a los inhibidores de la proteasa, en los que se investigó etravirina en combinación con un tratamiento de base optimizado (TBO) que incluía a darunavir/ ritonavir. Se deben considerar los siguientes puntos al iniciar la terapia con etravirina: La historia del tratamiento y, si se encuentra disponible, la prueba de resistencia, deben guiar el uso de etravirina, el uso de los otros agentes antirretrovirales activos con etravirina 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 INNTR, no emplear etravirina en combinación con ITRN (t)s solamente.-

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: ETRAVIRINA 200 mg.-

Excipientes: Hipromelosa 600 mg, sílice coloidal anhidra 2.8 mg, Croscarmelosa sódica 70 mg, Estearato de magnesio 7.0 mg, Celulosa Microcristalina silicificada 450.2 mg, Celulosa microcristalina 70 mg.-



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

Envases/s: Frasco blanco, de polietileno de alta densidad con cierres de polipropileno, a prueba de niños. Contiene bolsas desecantes con cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños-

Origen del producto: Sintético.-

Presentación: envases conteniendo 60 comprimidos.-

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 60 comprimidos.-

Período de vida Útil: 24 Meses.-

Forma de Conservación: Proteger de la humedad. Conservar a temperatura ambiente hasta 30° C.-

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.-

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: ITALIA.-

Nombre o razón social y domicilio del establecimiento elaborador: Janssen Cilag Spa. Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04010 Latina, ITALIA.-

Proyecto de rótulos de fojas de fojas 61 a 66, prospectos de fojas 204 a 293, información para el paciente de fojas 295 a 315, a desglosar las fojas 61 a 62 (rótulos), 204 a 233 (prospectos), 295 a 301 (información para el paciente) los que forman parte de la presente disposición.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización N° 54.574.

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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, del mes..... 25 SEP 2013

Expediente Nº 1-0047-0000-003608-13-9

DISPOSICION Nº **5987**

mb

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

5987



Prospecto: Información para el Paciente
INTELENCE 200 mg
Etravirina
comprimidos

Industria Italiana

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento ha sido prescripto solamente para usted, y no debe dárselo a otras personas. Puede ser perjudicial para ellos, aunque tengan los mismos síntomas que usted.
- Si alguno de los efectos adversos se vuelve serio, o si experimenta algún efecto adverso que no aparecen este prospecto, consulte a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto

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

1. QUÉ ES INTELENCE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es INTELENCE?

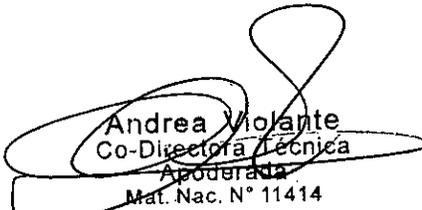
INTELENCE es un medicamento que se emplea en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). INTELENCE pertenece a un grupo de medicamentos contra el VIH llamados inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa (INNTRs).

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

Para qué se utiliza?

INTELENCE se utiliza para tratar a adultos y niños de 6 años de edad y mayores infectados por el VIH y que ya han utilizado otros medicamentos contra el VIH. INTELENCE puede ser utilizado por pacientes infectados por el VIH que sean resistentes a otros INNTRs.

INTELENCE debe ser utilizado en combinación con otros medicamentos contra el VIH. Su médico le explicará la combinación de medicamentos más conveniente para usted.


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR INTELENCE

INTELENCE debe ser utilizado en combinación con otros medicamentos contra el VIH. Por ello es importante que usted lea atentamente los prospectos que acompañan a estos medicamentos. Si tiene alguna duda acerca de los medicamentos prescritos, consulte a su médico o farmacéutico.

No tome INTELENCE

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

Tenga especial cuidado con INTELENCE

INTELENCE no cura la infección por el VIH. Forma parte de un tratamiento que reduce la cantidad de virus en la sangre. INTELENCE no reduce el riesgo de transmitir la infección por VIH a otras personas por contacto sexual o por contaminación con la sangre. Por eso, debe seguir adoptando las precauciones adecuadas (preservativos u otro método de barrera) para disminuir las posibilidades de contacto sexual con líquidos corporales como el semen, las secreciones vaginales o la sangre.

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

INTELENCE no se utiliza en niños menores de 6 años de edad porque aún no ha sido suficientemente estudiado en estos pacientes.

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

Informe a su médico sobre su situación

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

- Informe a su médico si presenta una **erupción**. Cuando se produce una erupción, suele aparecer poco después de empezar el tratamiento contra el VIH con INTELENCE y suele desaparecer en una o dos semanas, aunque continúe tomando el medicamento. Ocasionalmente una erupción puede volverse severa o potencialmente mortal. Por favor, contacte con su médico inmediatamente si desarrolla una erupción. Su médico le aconsejará sobre cómo tratar los síntomas y le indicará si debe interrumpir el tratamiento con INTELENCE.

- Informe a su médico si tiene o ha tenido **problemas de hígado**, incluidas las hepatitis B y/o C. Su médico puede evaluar la gravedad de su trastorno hepático antes de decidir si puede utilizar INTELENCE.

- Informe a su médico si aprecia algún **cambio de la forma del cuerpo o de la grasa corporal**. Si toma una combinación de medicamentos contra el VIH, es posible que la grasa corporal aumente, disminuya o se redistribuya.

- Informe a su médico inmediatamente si observa algún **síntoma de infecciones**. En algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y antecedentes de infecciones

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



oportunistas, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación debidos a infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, que le permite combatir las infecciones que puedan haber aunque no hayan dado síntomas evidentes.

Toma de INTELENCE con otros medicamentos

INTELENCE puede interactuar con otros medicamentos. Informe a su médico si está tomando, o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluyendo medicamentos obtenidos sin receta.

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

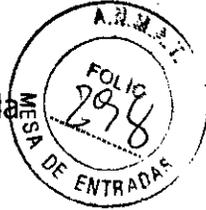
No se recomienda combinar INTELENCE con ninguno de los siguientes medicamentos:

- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para evitar las convulsiones)
 - rifampicina y rifapentina (medicamentos para tratar ciertas infecciones, como la tuberculosis).
 - productos que contienen hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (un producto de herbolario que se emplea para la depresión).
- Si está tomando alguno de los productos citados, consulte a su médico.

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

- amiodarona, bepridilo, digoxina, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, propafenona y quinidina (medicamentos para tratar determinados trastornos cardíacos, p. ej., alteraciones de los latidos cardíacos)
- warfarina (un medicamento para reducir la coagulación de la sangre). Su médico le hará análisis de sangre.
- itraconazol, ketoconazol o posaconazol (medicamentos para tratar las infecciones por hongos)
- claritromicina (un antibiótico)
- artemeter/lumefantrina (un medicamento para tratar la malaria)
- rifabutin (medicamentos para tratar algunas infecciones como tuberculosis)
- diazepam (medicamento para tratar los problemas para dormir y/o la ansiedad)
- dexametasona (un corticosteroide que se emplea para tratar diversos trastornos, como la inflamación y las reacciones alérgicas)
- atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatin, rosuvastatina o simvastatina (medicamentos que reducen el colesterol)
- ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (inmunosupresores)

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



- sildenafil, vardenafil, tadalafil (medicamentos para tratar la disfunción eréctil y/o la hipertensión arterial pulmonar)
- clopidogrel (un medicamento para evitar la formación de coágulos sanguíneos).

Tomar INTELENCE con alimentos y bebidas

Es importante que tome INTELENCE después de las comidas. Si toma INTELENCE con el estómago vacío, sólo se absorbe la mitad de la cantidad de INTELENCE. Siga las instrucciones de su médico sobre el tipo de comida que debe tomar con INTELENCE.

Trague los comprimidos de INTELENCE enteros con un vaso de agua. Si no puede tragar los comprimidos de INTELENCE enteros, puede colocar los comprimidos en agua. Por favor siga las instrucciones en sección 3 Cómo tomar INTELENCE.

Embarazo y lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de INTELENCE en la habilidad de conducción y uso de máquinas. Sin embargo, debe tener en cuenta los posibles efectos adversos de INTELENCE antes de considerar manejar o usar máquinas.

3. CÓMO TOMAR INTELENCE

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

Instrucciones para su uso adecuado en adultos

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

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

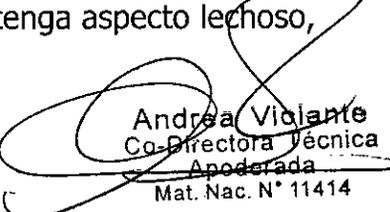
Tome un comprimido de 200 mg de INTELENCE por la noche después de una comida.

Instrucciones para tomar INTELENCE para todos los pacientes

Es importante que tome INTELENCE después de las comidas. Si toma INTELENCE con el estómago vacío, sólo se absorbe la mitad de la cantidad de INTELENCE. Siga las instrucciones de su médico sobre el tipo de comida que debe tomar con INTELENCE.

Trague el/los comprimido/s de INTELENCE enteros con un vaso de agua. No mastique el/los comprimido/s.

- Si no puede tragar el/los comprimido/s de INTELENCE entero/s, podrá hacer lo siguiente:
 - coloque el/los comprimido/s en 5 ml (1 cucharada de té) de agua, o al menos una cantidad de líquido suficiente para cubrir el medicamento,
 - agite bien hasta que el agua tenga aspecto lechoso,


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

- si lo desea, puede añadir más agua o bien, jugo de naranja o leche (no ponga los comprimidos en jugo de naranja o leche sin añadir primero agua),
- bébaselo inmediatamente,
- enjuague el vaso varias veces con agua, jugo de naranja, o leche y bébase todo el contenido cada vez para asegurarse de que se toma toda la dosis.
- No utilice agua caliente (> 40°C) o bebidas gaseosas cuando tome el/los comprimido/s de INTELENCE.

Retirada del tapón a prueba de niños

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

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

Si toma más INTELENCE del que debe

Contacte inmediatamente a su médico o a su farmacéutico.

Si olvidó tomar INTELENCE

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

No deje de tomar INTELENCE sin hablar antes con su médico

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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

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

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

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Naa, N° 11414

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar de 1 a 10 personas en 100)

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

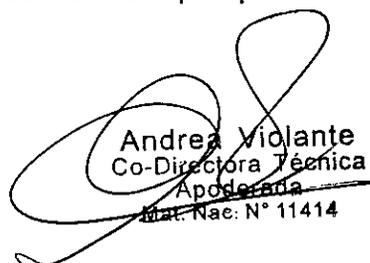
Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar 1 a 10 personas en 1000)

- dolor/presión en pecho, irregularidad del ritmo cardíaco
- pérdida de sensibilidad cutánea, somnolencia, convulsiones, pérdida de memoria, desmayo, trastornos de atención, temblor
- visión borrosa, mareo
- dificultad para respirar
- distensión del abdomen, inflamación del páncreas (pancreatitis), constipación, sequedad de boca, vómitos de sangre, arcadas, inflamación de la boca
- picor, sudoración excesiva, sequedad de piel, hinchazón de la cara y/o de la garganta;
- disminución del apetito
- lentitud
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad), síntomas de infección (por ejemplo aumento de los ganglios linfáticos y fiebre);
- problemas hepáticos como inflamación del hígado (hepatitis);
- hinchazón de las mamas en los varones;
- trastornos del sueño, sueños anómalos, confusión, desorientación, nerviosismo;
- cambios corporales asociados a la redistribución de la grasa.

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

- reacciones de hipersensibilidad graves caracterizadas por erupción acompañada de fiebre e inflamación orgánica como por ejemplo hepatitis.
- dolor muscular, sensibilidad o debilidad. Estos trastornos musculares pueden ser serios.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac: N° 11414



5. CONSERVACIÓN DE INTELENCE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja de cartón y en el frasco después de Venc. o Exp. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Los comprimidos de INTELENCE deben conservarse en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. El frasco contiene 3 bolsitas (desecantes) para mantener secos los comprimidos. Estas bolsas deben mantenerse siempre en el frasco y no deben ingerirse.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de INTELENCE

- El principio activo es etravirina. Cada comprimido de INTELENCE contiene 200 mg de etravirina.

- Los demás componentes son hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento se presenta en forma de comprimido de color blanco a blanquecino, biconvexo, oblongo con la indicación "T200" grabada en un lado.

Frasco de plástico con 60 comprimidos y 3 bolsas para mantener secos los comprimidos.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 54.574

Fabricado por:

Janssen-Cilag S.p.A.

Via C. Janssen, Borgo S. Michele

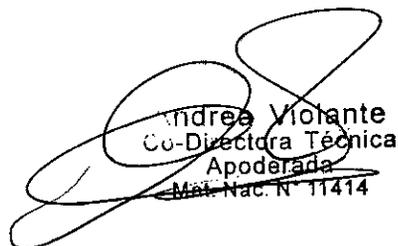
04010 Latina, ITALIA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, ARGENTINA

Director Técnico: Miguel A. Larroca

Fecha de última revisión:


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

ACS



INTELENCE
ETRAVIRINA
200 mg

Comprimidos

Industria Italiana

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada comprimido de 200 mg contiene:

Etravirina 200 Mg

Excipientes: Hipromelosa 600,0 mg; Sílice coloidal anhidra 2.8 mg; Croscarmelosa sódica 70,0 mg; Estearato de magnesio 7,0 mg; Celulosa microcristalina silicificada 450,2 mg; Celulosa microcristalina 70.0 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antirretroviral de uso sistémico.

INDICACIONES

INTELENCE, en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado y con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos con experiencia en el tratamiento antirretroviral (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades Farmacodinámicas).

Esta indicación se basa en los análisis realizados en la semana 48 de 2 ensayos de fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes ampliamente tratados, con cepas virales con resistencia a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) y a los inhibidores de la proteasa, en los que se investigó INTELENCE en combinación con un tratamiento de base optimizado (TBO) que incluía a darunavir/ritonavir.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

La historia del tratamiento y, si se encuentra disponible, la prueba de resistencia, deben guiar el uso de INTELENCE.

En los pacientes que hayan experimentado una falla virológica con un régimen que contenía INNTR o un INTR, no emplear INTELENCE en combinación con ITRN[t]s solamente.



PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico. Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa código ATC: J05AG04

Mecanismo de acción

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

Actividad antiviral in vitro

Etravirina muestra actividad frente al VIH-1 salvaje en las líneas celulares T y en células primarias con una mediana de la CE50 de 0,9 a 5,5 nM. Etravirina presenta actividad frente a cepas primarias de los grupos M (subtipos A, B, C, D, E, F y G) y O del VIH-1, con valores de CE50 de 0,3 a 1,7 nM y de 11,5 a 21,7 nM, respectivamente. Aunque etravirina demuestra actividad in vitro frente al VIH-2 salvaje con una mediana de los valores de la CE50 de 5,7 a 7,2 µM, no se recomienda el tratamiento de la infección por VIH-2 con etravirina, debido a la ausencia de datos clínicos. Etravirina conserva su actividad frente a las cepas del VIH-1 resistentes a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa y/o a los inhibidores de la proteasa. Además, la cifra por la que etravirina multiplica la CE50 es ≤ 3 frente al 60% de 6.171 cepas clínicas resistentes a los INNTR.

Resistencia

La eficacia de etravirina en relación con la resistencia de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) a nivel basal, ha sido analizada principalmente con etravirina

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

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

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

Resistencia cruzada

Tras el fracaso virológico de un esquema que contenga etravirina no se recomienda tratar a los pacientes con efavirenz y/o nevirapina.

Experiencia clínica

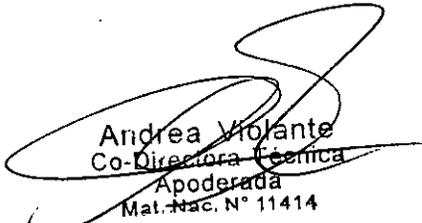
Pacientes previamente tratados

Ensayos pivotaes

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

Características de los ensayos

- Diseño: aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

5987

- Tratamiento: INTELENCE comparado con placebo, añadidos a un tratamiento de base con darunavir/ritonavir (DRV/r), ITRN(t) seleccionados por el investigador y, opcionalmente, enfuvirtide (ENF).



-Criterios principales de inclusión:

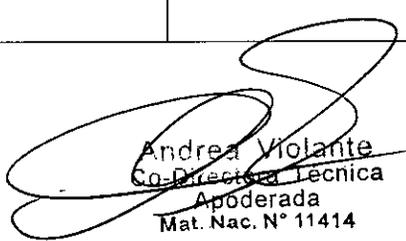
- * Carga viral en plasma de VIH-1 >5.000 copias de ARN VIH-1/ml en la selección
- * Una o más mutaciones asociadas a resistencia (RAM) a los INNTR en el momento de la selección o en análisis genotípicos anteriores (es decir, resistencia archivada)
- * 3 o más mutaciones primarias a los IP en la selección
- * En tratamiento antirretroviral estable durante 8 semanas como mínimo.

- Estratificación: la aleatorización fue estratificada en función del uso previsto de ENF en el TBO, del uso previo de darunavir y de la carga viral en la selección.

- La respuesta virológica se definió por el logro de una carga viral indetectable confirmada (ARN VIH-1 <50 copias/ml).

Resumen de los resultados de eficacia

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


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



Variación media del \log_{10} ARN VIH-1 respecto al valor basal (\log_{10} copias/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c
Variación media del recuento de linfocitos CD4+ respecto al valor basal ($\times 10^6/l$) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Cualquier enfermedad definitoria de SIDA y/o muerte n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9%; -0,9%) ^c

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Tabla 2: Datos conjuntos de DUET-1 y DUET-2

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

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

Análisis del genotipo o fenotipo inicial y del resultado virológico

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

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

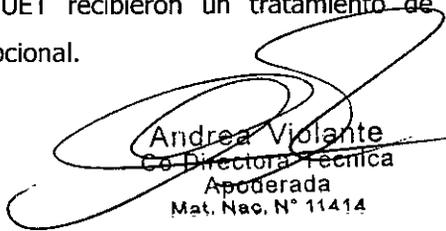
Tabla 3: Proporción de sujetos con ARN VIH-1 <50 copias/ml en la semana 48, en función del número basal de RAM a INTELENCE en la población conjunta de los ensayos DUET-1 y DUET-2 excluidos los pacientes sin fracaso virológico

Número basal de RAM a INTELENCE*	Grupos de entravirina N=549	
	ENF reutilizado o no utilizado	ENF <i>de novo</i>
Todos los intervalos	63,3% (254/401)	78,4% (109/139)
0	74,1% (117/158)	91,3% (42/46)
1	61,3% (73/119)	80,4% (41/51)
2	64,1% (41/64)	66,7% (18/27)
≥ 3	38,3% (23/60)	53,3% (8/15)
	Grupos de placebo N=569	
Todos los intervalos	37,1% (147/396)	64,1% (93/145)

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

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




 Andrea Violante
 Co Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

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

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

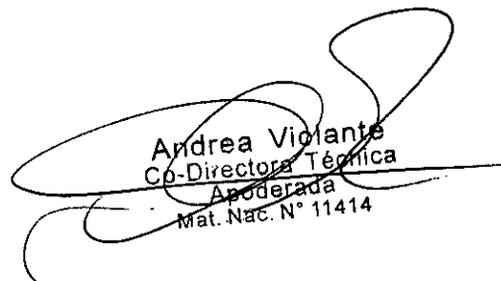
Estos subgrupos de FC están basados en las poblaciones de pacientes seleccionadas en los ensayos DUET 1 y DUET 2, y no representan valores de corte definitivos de la sensibilidad clínica a INTELENCE.

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

TMC125-C227 fue un ensayo aleatorizado, exploratorio, abierto y con control activo en el que se investigaron la eficacia y la seguridad de INTELENCE en una pauta de tratamiento que no está aprobada para la indicación actual. En el ensayo TMC125-C227, INTELENCE (N=59) se administró con dos ITRN seleccionados por el investigador (es decir, sin un IP potenciado con ritonavir) y se comparó con una combinación seleccionada por el investigador de un IP y dos ITRN (N=57). La población del ensayo estuvo formada por pacientes que no habían recibido tratamiento con IP pero sí con INNTR, a los que presentaban resistencia.

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

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



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Propiedades Farmacocinéticas

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

Absorción

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

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

Efectos de los Alimentos sobre la Absorción

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

Distribución

La etravirina se une en alrededor del 99,9% aproximadamente 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.

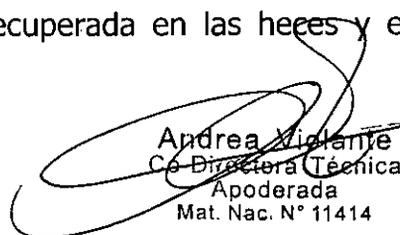
Metabolismo

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

Eliminación

Luego de la administración oral de una dosis de ¹⁴C-etavirina, el 93,7% y el 1,2% de la dosis administrada de ¹⁴C-etavirina fue recuperada en las heces y en la orina, respectivamente. La




Andrea Vigilante
Cé. Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

5987



etravirina inalterada representa del 81,2% a 86,4% de la dosis administrada en las heces. La etravirina inalterada que se presenta en las heces es probable que sea droga no absorbida. La etravirina inalterada no se detectó en la orina. La vida media de eliminación terminal media de la etravirina fue de 30-40 horas aproximadamente.

Poblaciones Especiales

Pacientes Pediátricos

La farmacocinética de etravirina en pacientes pediátricos se encuentra en fase de investigación. Aún no se dispone de datos suficientes para recomendar una dosis [ver ADVERTENCIAS].

Pacientes de edad avanzada

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) evaluados, con 6 sujetos de 65 años o mayores [Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

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 diferencias aparentes en la exposición a etravirina entre sujetos de raza blanca, hispana o negra. La farmacocinética no se ha evaluado suficientemente en otras razas.

Insuficiencia hepática

La etravirina se metaboliza y se elimina fundamentalmente por vía hepática. En un ensayo en el que se comparó a 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) con 8 controles equiparados y a otros 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) con 8 controles equiparados, las características farmacocinéticas de dosis

Andrea Violante
Cò Directora Tècnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



múltiples de etravirina no se modificaron en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

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

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

El análisis de la farmacocinética poblacional de los ensayos DUET-1 y DUET-2 demostró una disminución de la depuración (posiblemente dando lugar al aumento de la exposición y a la alteración del perfil de seguridad) de la etravirina en sujetos infectados con VIH-1 con co-infección con el virus de la hepatitis B y/o C. En vista de los datos tan limitados disponibles en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, se debe prestar especial precaución cuando INTELENCE se administre en estos pacientes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS)

Insuficiencia Renal

La farmacocinética de etravirina no ha sido estudiada en pacientes con deterioro renal. Los resultados de un estudio de balance de masa con ¹⁴C- etravirina demostraron que <1,2% de la dosis administrada de etravirina se excreta en la orina como No se detectó droga inalterada en la orina, por lo que se espera que la repercusión de la insuficiencia renal en la eliminación de etravirina sea mínima. 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 [ver ADVERTENCIAS].

Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios de toxicología animal con etravirina en ratones, ratas, conejos y perros. En los ratones, los principales órganos afectados fueron el hígado y el sistema de la coagulación. Sólo se observó miocardiopatía hemorrágica en ratones machos y se consideró secundaria a una coagulopatía grave mediada por la vía de la vitamina K. En la rata, los principales órganos

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

afectados fueron el hígado, la glándula tiroidea y el sistema de la coagulación. La exposición en ratones fue equivalente a la exposición en humanos, mientras que en ratas fue inferior a la exposición clínica en la dosis recomendada. En el perro se observaron alteraciones en el hígado y la vesícula con exposiciones aproximadamente 8 veces mayores que la observada en humanos con la dosis recomendada (200 mg dos veces al día).

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

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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

INTELENCE debe administrarse siempre en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

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

Si el paciente olvidó tomar una dosis de INTELENCE y se acuerda en las 6 horas siguientes a la hora habitual, se debe informar al paciente que lo tome después de una comida, cuanto antes y

continúe con la siguiente dosis a la hora prevista. Si han pasado más de 6 horas desde la hora habitual de la toma, se advertirá al paciente que no tome la dosis omitida y se limite a tomar la siguiente dosis a la hora prevista.



Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de INTELENCE en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Modo de Administración

Tomar por vía oral.

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.

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

5987



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se debe advertir a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por VIH y mientras tomen INTELENCE, aún existe el riesgo de transmitir la infección por VIH a otras personas por contacto sexual o contacto con sangre contaminada. Por tanto, se debe continuar tomando las precauciones adecuadas.

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

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

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

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

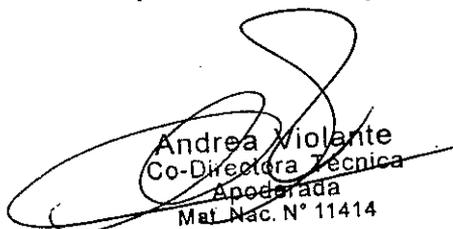
Reacciones Cutáneas Severas y de hipersensibilidad graves

Erupción cutánea ha sido reportada con INTELENCE. Las reacciones cutáneas más frecuentes fueron de leves a moderadas, ocurrieron en la segunda semana de tratamiento, y fueron infrecuentes a partir de la semana 4. Las reacciones cutáneas fueron en su mayoría autolimitadas y generalmente se resolvieron en 1-2 semanas sin necesidad de interrumpir el tratamiento. La incidencia de erupción cutánea fue más alta en mujeres [ver REACCIONES ADVERSAS].

Se han reportado con INTELENCE reacciones adversas cutáneas severas.

Han sido reportadas raramente síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme (< 0.1%). El tratamiento con INTELENCE se debe interrumpir en caso de aparecer una reacción cutánea grave.

ACS


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

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

Cuando se prescribe INTELENCE a mujeres, el médico prescriptor debe ser consciente de que la incidencia de reacciones cutáneas fue más alta en el grupo de mujeres tratadas con INTELENCE en los estudios DUET en comparación con los hombres.

Se han comunicado con el uso de INTELENCE casos de síndromes de hipersensibilidad graves, incluyendo Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) y NET (necrólisis epidérmica tóxica), algunas veces mortales [ver REACCIONES ADVERSAS]. El síndrome de Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos se caracteriza por erupción, fiebre, eosinofilia y afectación sistémica (incluyendo, aunque no únicamente, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, mialgias o artralgias, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis o eosinofilia). Los síntomas aparecen generalmente alrededor de las 3-6 semanas y en la mayoría de los casos se resuelven favorablemente tras el cese del tratamiento y el inicio de la terapia con corticoides.

Se debe advertir a los pacientes que acudan al médico en el caso de aparición de erupción grave o reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes diagnosticados de reacción de hipersensibilidad mientras que están en tratamiento con INTELENCE deben interrumpir inmediatamente dicho tratamiento.

El retraso en la interrupción del tratamiento con INTELENCE tras la aparición de erupción grave puede provocar una reacción que ponga en riesgo la vida.

Los pacientes que han suspendido el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad no deben reiniciar el tratamiento con INTELENCE.

Pacientes de edad avanzada

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Pacientes con enfermedades concomitantes

Insuficiencia hepática

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

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

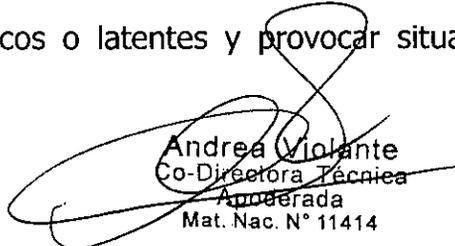
Se debe tener precaución en pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis B o C, ya que los datos actuales disponibles son limitados. No se puede excluir un aumento potencial del riesgo de aumento de las enzimas hepáticas.

Redistribución de Tejido Adiposo

El tratamiento antirretroviral combinado (TARC) se ha asociado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por el VIH. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos acontecimientos. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se ha propuesto como hipótesis una posible conexión entre la lipomatosis visceral y los inhibidores de la proteasa (IP) y entre la lipopatía y los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (ITRN). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores individuales, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el tratamiento, como la duración prolongada del tratamiento antirretroviral y los trastornos metabólicos asociados. La exploración clínica debe comprender una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa [ver REACCIONES ADVERSAS].

Síndrome de reconstitución inmune

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



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Acreditada
Mat. Nac. N° 11414

5987



empeoramiento de los síntomas. Por lo general, estas reacciones se observan en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y proceder a su tratamiento cuando sea necesario. Desórdenes autoinmunes tales como la enfermedad de Graves también han sido reportados en el contexto 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 REACCIONES ADVERSAS].

Osteonecrosis

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

Interacciones con otros medicamentos

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

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que afectan a la exposición de etravirina

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nro. N° 11414

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

Medicamentos afectados por el uso de etravirina

Etravirina es un inductor débil de la CYP3A4. La administración conjunta de INTELENCE con medicamentos metabolizados principalmente por la CYP3A4, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo que podría reducir o acortar sus efectos terapéuticos. Etravirina es un inhibidor débil de las enzimas CYP2C9 y CYP2C19. Etravirina es también un inhibidor débil de la glucoproteína P. La administración conjunta con medicamentos metabolizados principalmente por las enzimas CYP2C9 o CYP2C19 o transportados por la glucoproteína P, puede elevar las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo que podría aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos o alterar su perfil de reacciones adversas.

En la tabla 4 se enumeran las interacciones conocidas y teóricas con determinados medicamentos antirretrovirales y de otros tipos.

Tabla de interacciones

En la tabla 4 se enumeran las interacciones entre etravirina y los medicamentos administrados de forma simultánea (el aumento se indica con "↑", la disminución con "↓", la ausencia de cambios con "↔", no realizado con "NR" y el intervalo de confianza con "IC").

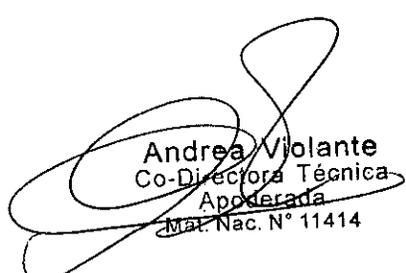
Tabla 4: INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por áreas terapéuticas	Efectos en los niveles del fármaco Media por mínimos cuadrados (90% IC; 1,00 = No efecto)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
ANTI-INFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
<i>ITRN</i> (por ejemplo efavirenz, nevirapina, delavirdina, rilpivirina) ¹		
Didanosina 400 mg una vez al día	didanosina AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) didanosina C _{min} NR didanosina C _{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) etravirina AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) etravirina C _{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) etravirina C _{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	No se ha visto efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de didanosina y etravirina. INTELENCE y didanosina se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Tenofovir 300 mg una vez al día	tenofovir AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) tenofovir C _{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) tenofovir C _{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) etravirina AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) etravirina C _{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91)	No se ha visto efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de tenofovir y etravirina. INTELENCE y tenofovir se pueden utilizar sin

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

	etravirina C_{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	ajuste de dosis.
Otros ITRN	No estudiados, pero basándose en la vía principal de eliminación renal para los otros ITRN (p. ej., abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina y zidovudina) no se esperan interacciones.	Se puede utilizar etravirina con estos ITRN sin ajuste de dosis.
<i>INNTR (inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos)</i>		
Por ejemplo Efavirenz Nevirapina Delavirdina rilpivirina	La combinación de dos INNTR no ha demostrado ser beneficiosa. El uso concomitante de INTELENCE con efavirenz o nevirapina puede producir una disminución significativa en la concentración plasmática de etravirina y pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE.	No se recomienda la coadministración de INTELENCE con otros INNTR.
<i>IP sin potenciar (es decir, sin administración conjunta de ritonavir a dosis bajas)</i>		
Nelfinavir	No estudiado. Es de esperar que INTELENCE aumente las concentraciones plasmáticas de nelfinavir.	No se recomienda la administración conjunta de INTELENCE con nelfinavir.
Indinavir	El uso concomitante de INTELENCE con indinavir puede producir una disminución significativa en la concentración plasmática de indinavir y pérdida del efecto terapéutico de indinavir.	No se recomienda la administración conjunta de INTELENCE con indinavir.
<i>IP potenciados (con ritonavir a dosis bajas)</i>		
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día	tipranavir AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) tipranavir C_{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) tipranavir C_{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) etravirina AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) etravirina C_{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) etravirina C_{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	No se recomienda la administración conjunta de tipranavir/ritonavir e INTELENCE (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dos veces al día	amprenavir AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) amprenavir C_{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) amprenavir C_{max} ↑ 1,62 (1,47-1,79) etravirina AUC ↔ ^a etravirina C_{min} ↔ ^a etravirina C_{max} ↔ ^a	Amprenavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir pueden requerir disminución de dosis cuando son administrados conjuntamente con INTELENCE. El uso de solución oral se puede considerar para reducir la dosis.
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día	atazanavir AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) atazanavir C_{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) atazanavir C_{max} ↔ 0,97 (0,89-1,05) etravirina AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) etravirina C_{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) etravirina C_{max} ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE y atazanavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día	darunavir AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) darunavir C_{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) darunavir C_{max} ↔ 1,11 (1,01-1,22) etravirina AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) etravirina C_{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) etravirina C_{max} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE y darunavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis (ver también sección Propiedades Farmacodinámicas)
Lopinavir/ritonavir (comprimido) 400/100 mg dos veces al día	lopinavir AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) lopinavir C_{min} ↓ 0,80 (0,73-0,88) lopinavir C_{max} ↔ 0,89 (0,82-0,96) etravirina AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71)	INTELENCE y lopinavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

	etravirina C _{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) etravirina C _{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	
Saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg dos veces al día	saquinavir AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) saquinavir C _{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) saquinavir C _{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) etravirina AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) etravirina C _{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) etravirina C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE y saquinavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Antagonistas de CCR5		
Maraviroc 300 mg dos veces al día Maraviroc/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg dos veces al día	maraviroc AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) maraviroc C _{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) maraviroc C _{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) etravirina AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) etravirina C _{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) etravirina C _{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17) maraviroc AUC ↑ 3,10* (2,57-3,74) maraviroc C _{min} ↑ 5,27* (4,51-6,15) maraviroc C _{max} ↑ 1,77* (1,20-2,60) * comparado con maraviroc 150 mg dos veces al día	La dosis recomendada de maraviroc combinado con INTELENCE en presencia de inhibidores potentes de la CYP3A (p. ej., IP potenciados) es de 150 mg dos veces al día excepto para fosamprenavir/ritonavir (dosis de maraviroc de 300 mg dos veces al día). No es necesario ajustar la dosis de INTELENCE. Ver también sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Inhibidores de la fusión		
Enfuvirtida 90 mg dos veces al día	etravirina* AUC ↔ ^a etravirina* C _{0h} ↔ ^a Concentraciones de enfuvirtida no estudiadas, no se espera ningún efecto. * basado en análisis de farmacocinética poblacional	No se espera interacción entre INTELENCE y enfuvirtida si se administran juntos.
Inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa		
Raltegravir 400 mg dos veces al día	raltegravir AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) raltegravir C _{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) raltegravir C _{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15) etravirina AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) etravirina C _{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) etravirina C _{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE y raltegravir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina 0,5 mg dosis única	digoxina AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) digoxina C _{min} NR digoxina C _{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	La combinación de INTELENCE y digoxina puede utilizarse sin ajuste de dosis. Se recomienda un seguimiento de las concentraciones de digoxina cuando se administra conjuntamente con INTELENCE.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

Amiodarona Bepiridilo Disopiramida Flecainida Lidocaina (sistémica) Mexiletina Propafenona Quinidina	No estudiado. Es de esperar que INTELENCE disminuya las concentraciones plasmáticas de estos antiarrítmicos.	Hay que tener precaución y, si es posible, se recomienda un seguimiento de la concentración terapéutica de los antiarrítmicos que se administran conjuntamente con INTELENCE.
ANTIBIÓTICOS		
Azitromicina	No estudiado. Dado que azitromicina se elimina por excreción biliar, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas con INTELENCE.	INTELENCE y azitromicina se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Claritromicina 500 mg dos veces al día	claritromicina AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) claritromicina C _{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) claritromicina C _{max} ↓ 0,66 (0,57-0,77) 14-hidroxi-claritromicina AUC ↑ 1,21 (1,05 -1,39) 14-hidroxi-claritromicina C _{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) 14-hidroxi-claritromicina C _{max} ↑ 1,33 (1,13-1,56) etravirina AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) etravirina C _{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) etravirina C _{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Etravirina redujo la exposición a claritromicina; no obstante, aumentó las concentraciones del metabolito activo, 14- hidroxi-claritromicina. Dado que la actividad de la 14- hidroxi-claritromicina frente al complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) es reducida, la actividad general frente a este patógeno puede resultar alterada; por eso, se debe tener en cuenta alternativas a la claritromicina para el tratamiento de las infecciones por el MAC.
ANTICOAGULANTES		
Warfarina	No estudiado. Es de esperar que INTELENCE aumente las concentraciones plasmáticas de warfarina.	Se recomienda un seguimiento del cociente internacional normalizado cuando se administre warfarina en combinación con INTELENCE.
ANTIEPILEPTICOS		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	No estudiado. Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina.	No se recomienda la combinación.
ANTIMALARICOS		
Artemether/ Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosis a 0, 8, 24, 36, 48, y 60 horas	artemether AUC ↓ 38% Artemether C _{min} ↓ 18% Dihydroartemisinina AUC ↓ 15% Dihydroartemisinina C _{min} ↓ 17% Lumefantrina AUC ↓ 13% Lumefantrina C _{min} ↔ Etravirina AUC ↔ Etravirina C _{min} ↔	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 dihydroartemisinina, puede resultar en un decremento en la eficacia antimalárica
ANTIMICÓTICOS		

598

FE 223
MESA DE EF

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



<p>Fluconazol 200 mg una vez al día por la mañana.</p>	<p>fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) fluconazol C_{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) fluconazol C_{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) etravirina AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) etravirina C_{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) etravirina C_{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91)</p>	<p>INTELENCE y fluconazol se pueden utilizar sin ajuste de dosis.</p>
<p>Voriconazol 200 mg dos veces al día</p>	<p>voriconazol AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) voriconazol C_{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) voriconazol C_{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) etravirina AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) etravirina C_{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) etravirina C_{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)</p>	<p>INTELENCE y voriconazol se pueden utilizar sin ajuste de dosis.</p>
<p>Itraconazol Ketoconazol Posaconazol</p>	<p>No estudiado. <u>Posaconazol</u>, un inhibidor potente de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. <u>Itraconazol</u> y <u>ketoconazol</u> son inhibidores potentes y a la vez sustratos de la enzima CYP3A4. El uso sistémico concomitante de itraconazol o ketoconazol e INTELENCE puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. Al mismo tiempo, INTELENCE puede reducir las concentraciones plasmáticas de itraconazol o ketoconazol.</p>	<p>INTELENCE y estos antimicóticos se pueden utilizar sin ajuste de dosis.</p>
<p>ANTIMICOBACTERIANOS</p>		
<p>Rifampicina Rifapentina</p>	<p>No estudiado. Rifampicina y rifapentina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina. INTELENCE debe utilizarse en combinación con un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado. Rifampicina esta contraindicada en combinación con IP potenciados.</p>	<p>No se recomienda la combinación.</p>
<p>Rifabutina 300 mg una vez al día</p>	<p>Con un IP potenciado: No se ha realizado ningún estudio de interacciones. Teniendo en cuenta los datos históricos, se podría esperar una disminución de la exposición de etravirina mientras que se podría esperar un aumento de la exposición de rifabutina y especialmente de la 25-O-desacetil-rifabutina.</p> <p>Sin un IP potenciado (fuera de la indicación recomendada para etravirina): rifabutina AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) rifabutina C_{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) rifabutina C_{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03) 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) 25-O-desacetil-rifabutina C_{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) 25-O-desacetil-rifabutina C_{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00) etravirina AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) etravirina C_{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) etravirina C_{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)</p>	<p>La combinación de INTELENCE con un IP potenciado y rifabutina se debe utilizar con precaución debido al riesgo de disminución de las exposiciones de etravirina y el riesgo de aumento de las exposiciones de rifabutina y 25-O-desacetil-rifabutina. Se recomienda un seguimiento estrecho de la respuesta virológica y de las reacciones adversas asociadas con rifabutina. Por favor, revise la ficha técnica del IP potenciado para ver el ajuste de dosis de rifabutina que se tiene que utilizar.</p>

Andrea Vidante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

ANTIVIRALES DIRECTOS PARA HEPATITIS C (HCV)		
Ribavirina	No estudiado, pero dado que ribavirina se elimina por vía renal, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas con INTELENCE.	La combinación de INTELENCE y ribavirina se puede utilizar sin ajuste de dosis.
Telaprevir 750 mg cada 8 horas	Telaprevir AUC ↓ 16% Telaprevir C _{min} ↓ 25% Etravirina AUC ↔ Etravirina C _{min} ↔	La combinación de INTELENCE y telaprevir puede ser usada sin ajustes de dosis.
BENZODIAZEPINAS		
Diazepam	No estudiado, etravirina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de diazepam.	Se deben considerar alternativas al diazepam.
CORTICOSTEROIDES		
Dexametasona (sistémica)	No estudiado. Dexametasona puede reducir las concentraciones plasmáticas de etravirina	Dexametasona administrada por vía sistémica se debe utilizar con precaución o se deben considerar alternativas, particularmente en uso crónico.
ANTICONCEPTIVOS ESTROGÉNICOS		
Etinilestradiol 0,035 mg una vez al día Noretindrona 1 mg una vez al día	etinilestradiol AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) etinilestradiol C _{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) etinilestradiol C _{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) noretindrona AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) noretindrona C _{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) noretindrona C _{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) etravirina AUC ↔ ^a etravirina C _{min} ↔ ^a etravirina C _{max} ↔ ^a	La combinación de anticonceptivos con estrógenos y/o progesterona con INTELENCE puede utilizarse sin ajuste de dosis.
PLANTAS MEDICINALES		
Hipérico (hierba de San Juan, <i>Hypericum perforatum</i>)	No estudiado. El hipérico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina.	No se recomienda la combinación.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Atorvastatina 40 mg una vez al día	atorvastatina AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) atorvastatina C _{min} NR atorvastatina C _{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) 2-hidroxi-atorvastatina AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) 2-hidroxi-atorvastatina C _{min} NR 2-hidroxi-atorvastatina C _{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) etravirina AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) etravirina C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) etravirina C _{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	La combinación de INTELENCE y atorvastatina se puede administrar sin ningún ajuste de dosis, sin embargo, la dosis de atorvastatina puede necesitar modificación según la respuesta clínica.
Fluvastatina Lovastatina Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	No estudiado. No se esperan interacciones entre <u>pravastatina</u> e INTELENCE. <u>Lovastatina</u> , <u>rosuvastatina</u> y <u>simvastatina</u> son sustratos de la CYP3A4 y la administración conjunta con INTELENCE puede reducir la concentración plasmática del inhibidor de la HMG-CoA reductasa. <u>Fluvastatina</u> y <u>rosuvastatina</u> son metabolizados por la CYP2C9 y la administración conjunta con INTELENCE puede aumentar la	Puede ser necesario ajustar la dosis de estos inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
ApoDERADA
Mat. Nac. N° 11414



	concentración plasmática del inhibidor de la HMG-CoA reductasa.	
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H₂		
Ranitidina 150 mg dos veces al día	etravirina AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) etravirina C _{min} NR etravirina C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE se puede administrar con antagonistas del receptor H ₂ sin ajuste de dosis.
IMMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	No estudiado. Etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus o tacrolimus.	La administración conjunta con inmunosupresores sistémicos debe hacerse con precaución porque las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus o tacrolimus pueden verse afectadas por la administración conjunta de INTELENCE.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona Rango de dosis individual de 60 mg a 130 mg una vez al día	R(-) metadona AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) R(-) metadona C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) R(-) metadona C _{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) S(+) metadona AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) S(+) metadona C _{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) S(+) metadona C _{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) etravirina AUC ↔ ^a etravirina C _{min} ↔ ^a etravirina C _{max} ↔ ^a	No fue requerido modificar la dosis de metadona en función de la situación clínica durante o después del período de administración conjunta con INTELENCE.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil 50 mg dosis única Vardenafilo Tadalafilo	sildenafil AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) sildenafil C _{min} NR sildenafil C _{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) N-desmetil-sildenafil AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) N-desmetil-sildenafil C _{min} NR N-desmetil-sildenafil C _{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Puede ser necesario ajustar la dosis de los inhibidores de la PDE-5 si se administran junto con INTELENCE para conseguir el efecto clínico deseado.
INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA		
Clopidogrel	Los datos <i>in vitro</i> muestran las propiedades inhibitorias de etravirina sobre el CYP2C19. Por tanto, es posible que etravirina pueda inhibir el metabolismo de clopidogrel a su metabolito activo debido a la inhibición <i>in vivo</i> del CYP2C19. No se ha demostrado la relevancia clínica de esta interacción.	Como precaución, se recomienda desaconsejar el uso concomitante de etravirina y clopidogrel.
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol 40 mg una vez al día	etravirina AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) etravirina C _{min} NR etravirina C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	Se puede administrar INTELENCE con inhibidores de la bomba de protones sin ajuste de dosis.
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)		
Paroxetina 20 mg una vez al día	paroxetina AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) paroxetina C _{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) paroxetina C _{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) etravirina AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) etravirina C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17)	INTELENCE se puede administrar con paroxetina sin ajuste de dosis.

etravirina C_{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)

5987



^a Comparación basado en un control histórico

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

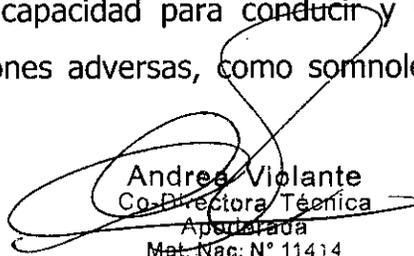
Se desconoce si la etravirina se excreta en la leche materna. Como recomendación general, con el fin de evitar la transmisión vertical del VIH (transmisión de madre a hijo), se recomienda siempre supresión de lactancia materna a todas las madres infectadas por el VIH .

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de INTELENCE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se han notificado reacciones adversas, como somnolencia y vértigo en pacientes


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac: N° 11414

tratados con INTELENCE, con frecuencia similar a placebo (ver REACCIONES ADVERSAS). No hay indicios de que INTELENCE pueda alterar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas, pero hay que tener en cuenta el perfil de reacciones adversas del medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

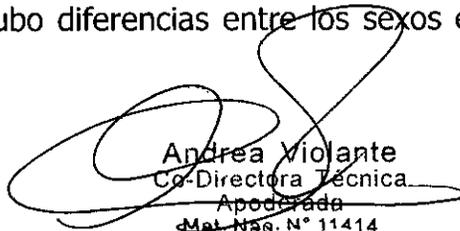
Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

La incidencia de exantema en el grupo de INTELENCE fue mayor en las mujeres que en los hombres, en los ensayos DUET (erupción cutánea \geq 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 y precauciones). No hubo diferencias entre los sexos en cuanto a la gravedad o la



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º. N° 11414

suspensión del tratamiento para el exantema. Los datos clínicos son limitados y no se puede descartar un aumento del riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de reacción cutánea asociada a los INNTR [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Listado tabulado de reacciones adversas

En la tabla 5 se resumen las RAM de intensidad moderada o mayor (grado ≥ 2) notificadas en los pacientes tratados con INTELENCE (tratamiento de base está indicado como "TB"). Las alteraciones analíticas que se consideran RAM se incluyen en un párrafo a continuación de la tabla 6. Las reacciones adversas se enumeran por clasificación por órganos y sistemas y por la frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas raras y muy raras no pueden ser detectadas basado en el número de pacientes incluidos en los ensayos DUET.

Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Categoría de frecuencia	RAM (INTELENCE + TB en comparación con placebo + TB)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	frecuentes	trombocitopenia (1,3% y 1,5%), anemia (4,0% y 3,8%)
Trastornos del sistema Inmunológico	poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune (0,2% y 0,3%), hipersensibilidad al medicamento (0,8% y 1,2%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	frecuentes	diabetes mellitus (1,3% y 0,2%), hiperglucemia (1,5% y 0,7%), hipercolesterolemia (4,3% y 3,6%), hipertrigliceridemia (6,3% y 4,3%), hiperlipidemia (2,5% y 1,3%)
	poco frecuentes	anorexia (0,8% y 1,5%), dislipidemia (0,8% y 0,3%)
Trastornos psiquiátricos	frecuentes	ansiedad (1,7% y 2,6%), insomnio (2,7% y 2,8%)
	poco frecuentes	estado de confusión (0,2% y 0,2%), desorientación (0,2% y 0,3%), pesadillas (0,2% y 0,2%), trastornos del sueño (0,5% y 0,5%), nerviosismo (0,2% y 0,3%), sueños anómalos (0,2% y 0,2%)
Trastornos del sistema Nervioso	frecuentes	neuropatía periférica (3,8% y 2,0%), cefalea (3,0% y 4,5%)
	poco frecuentes	convulsión (0,5% y 0,7%), síncope (0,3% y 0,3%), amnesia (0,3% y 0,5%), temblor (0,2% y 0,3%), somnolencia (0,7% y 0,5%), parestesia (0,7% y 0,7%), hipoestesia (0,5% y 0,2%), hipersomnio (0,2% y 0%), trastorno de atención (0,2% y 0,2%)
Trastornos oculares	poco frecuente	visión borrosa (0,7% y 0%)

Trastornos del oído y del laberinto	poco frecuente	vértigo (0,2% y 0,5%)
Trastornos cardiacos	frecuente	infarto de miocardio (1,3% y 0,3%)
	poco frecuentes	fibrilación auricular (0,2% y 0,2%), angina de pecho (0,5% y 0,3%)
Trastornos vasculares	frecuente	hipertensión (3,2% y 2,5%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	poco frecuentes	broncoespasmo (0,2% y 0%), disnea de esfuerzo (0,5% y 0,5%)
Trastornos Gastrointestinales	frecuentes	enfermedad por reflujo gastroesofágico (1,8% y 1,0%), diarrea (7,0% y 11,3%), vómitos (2,8% y 2,8%), náuseas (5,2% y 4,8%), dolor abdominal (3,5% y 3,1%), flatulencia (1,5% y 1,0%), gastritis (1,5% y 1,0%)
	poco frecuentes	pancreatitis (0,7% y 0,3%), hematemesis (0,2% y 0%), estomatitis (0,2% y 0,2%), estreñimiento (0,3% y 0,5%), distensión abdominal (0,7% y 1,0%), sequedad de boca (0,3% y 0%), arcadas (0,2% y 0%)
Trastornos hepatobiliares	poco frecuentes	hepatitis (0,2% y 0,3%), esteatosis hepática (0,3% y 0%), hepatitis citolítica (0,3% y 0%), hepatomegalia (0,5% y 0,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuente	exantema (10,0% y 3,5%)
	frecuentes	lipohipertrofia (1,0% y 0,3%), sudoración nocturna (1,0% y 1,0%)
	poco frecuentes	hinchazón facial (0,3% y 0%), hiperhidrosis (0,5% y 0,2%), prurito (0,7% y 0,5%), sequedad de la piel (0,3% y 0,2%)
Trastornos renales y urinarios	frecuente	insuficiencia renal (2,7% y 2,0%)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	poco frecuente	ginecomastia (0,2% y 0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuente	cansancio (3,5% y 4,6%)
	poco frecuente	lentitud (0,2% y 0%)

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

Alteraciones analíticas

Las alteraciones analíticas (de grado 3 ó 4) observadas durante el tratamiento que se consideraron RAM y que se notificaron en $\geq 2\%$ de los pacientes del grupo de INTELENCE con respecto al

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. N.º. N.º 11414

grupo placebo fueron, respectivamente, elevación de la amilasa (8,9% y 9,4%), creatinina (2,0% y 1,7%), lipasa (3,4% y 2,6%), colesterol total (8,1% y 5,3%), lipoproteínas de baja densidad (LDL) (7,2% y 6,6%), triglicéridos (9,2% y 5,8%), glucosa (3,5% y 2,4%), alanina aminotransferasa (ALT) (3,7% y 2,0%) y aspartato aminotransferasa (AST) (3,2% y 2,0%), y reducción de la cifra de neutrófilos (5,0% y 7,4%) y recuento de leucocitos (2,0% y 4,3%).

Descripción de algunas reacciones adversas

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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

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 enfermedad de Graves también han sido reportados en el contexto del síndrome de Reconstitución Inmune [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis particularmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad de VIH avanzada o largo tiempo de exposición a terapia antirretroviral combinada. No se conoce la frecuencia de esto [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de INTELENCE en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Otras poblaciones especiales

Andrea Viplante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. N.º 11414

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

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

Reacciones adversas notificadas tras la comercialización de INTELENCE

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

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un antídoto específico para la sobredosis con INTELENCE. 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

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

PRESENTACIÓN

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

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. N.º N.º 11414

60 comprimidos.

5987



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

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.574

Fabricado por:

Janssen-Cilag S.p.A.

Via C. Janssen

Borgo S. Michele

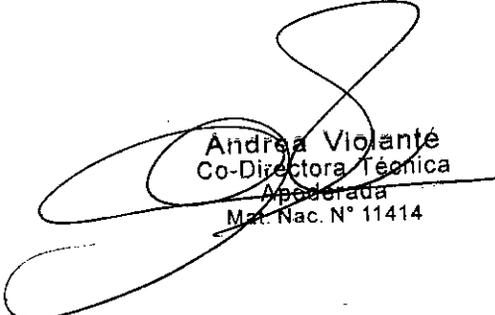
04010 Latina, ITALIA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

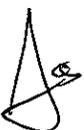
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, ARGENTINA

Director Técnico: Miguel A. Larroca

Fecha de última revisión:



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aptorada
Mat. Nac. N° 11414



5987



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° 54574

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat: NEE: M° 11014



5987

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° 54574

Director Técnico: Miguel A. Larroca

Fabricado por:

Janssen-Cilag S.p.A.

Via C. Janssen

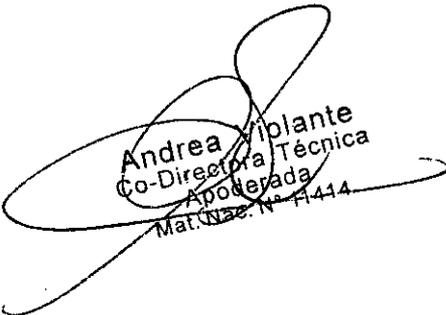
Borgo S. Michele

04010 Latina, ITALIA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires

ARGENTINA


Andrea Ripante
Co-Directora Técnica
ApoDERada
Mat. N° 1414

5987



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° 54574

Director Técnico: Miguel A. Larroca

Fabricado por:

Janssen-Cilag S.p.A.

Via C. Janssen

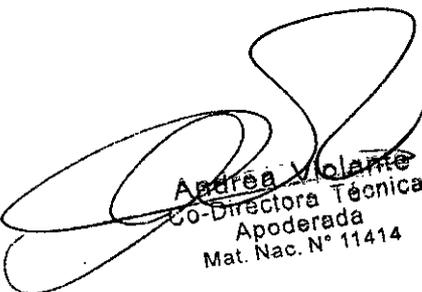
Borgo S. Michele

04010 Latina, ITALIA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires

ARGENTINA


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

INTELENCE
ETRAVIRINA

200 mg

Comprimidos

Industria Italiana

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada comprimido de 200 mg contiene:

Etravirina 200 Mg

Excipientes: Hipromelosa 600,0 mg; Sílice coloidal anhidra 2.8 mg; Croscarmelosa sódica 70,0 mg; Estearato de magnesio 7,0 mg; Celulosa microcristalina silicificada 450,2 mg; Celulosa microcristalina 70.0 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antirretroviral de uso sistémico.

INDICACIONES

INTELENCE, en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado y con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos con experiencia en el tratamiento antirretroviral (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades Farmacodinámicas).

Esta indicación se basa en los análisis realizados en la semana 48 de 2 ensayos de fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes ampliamente tratados, con cepas virales con resistencia a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) y a los inhibidores de la proteasa, en los que se investigó INTELENCE en combinación con un tratamiento de base optimizado (TBO) que incluía a darunavir/ritonavir.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

La historia del tratamiento y, si se encuentra disponible, la prueba de resistencia, deben guiar el uso de INTELENCE.

En los pacientes que hayan experimentado una falla virológica con un régimen que contenía un INNTR o un INTR, no emplear INTELENCE en combinación con ITRN[t]s solamente.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico. Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa código ATC: J05AG04

Mecanismo de acción

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

Actividad antiviral in vitro

Etravirina muestra actividad frente al VIH-1 salvaje en las líneas celulares T y en células primarias con una mediana de la CE50 de 0,9 a 5,5 nM. Etravirina presenta actividad frente a cepas primarias de los grupos M (subtipos A, B, C, D, E, F y G) y O del VIH-1, con valores de CE50 de 0,3 a 1,7 nM y de 11,5 a 21,7 nM, respectivamente. Aunque etravirina demuestra actividad in vitro frente al VIH-2 salvaje con una mediana de los valores de la CE50 de 5,7 a 7,2 μ M, no se recomienda el tratamiento de la infección por VIH-2 con etravirina, debido a la ausencia de datos clínicos. Etravirina conserva su actividad frente a las cepas del VIH-1 resistentes a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa y/o a los inhibidores de la proteasa. Además, la cifra por la que etravirina multiplica la CE50 es ≤ 3 frente al 60% de 6.171 cepas clínicas resistentes a los INNTR.

Resistencia

La eficacia de etravirina en relación con la resistencia de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) a nivel basal, ha sido analizada principalmente con etravirina



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

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

Resistencia cruzada

Tras el fracaso virológico de un esquema que contenga etravirina no se recomienda tratar a los pacientes con efavirenz y/o nevirapina.

Experiencia clínica

Pacientes previamente tratados

Ensayos pivotaes

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

Características de los ensayos

- Diseño: aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

- Tratamiento: INTELENCE comparado con placebo, añadidos a un tratamiento de base con darunavir/ritonavir (DRV/r), ITRN(t) seleccionados por el investigador y, opcionalmente enfuvirtide (ENF).



5987

-Criterios principales de inclusión:

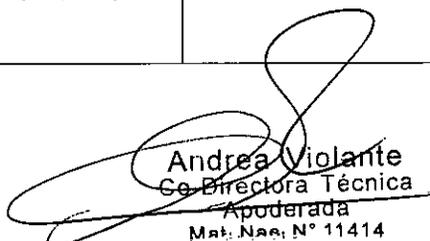
- * Carga viral en plasma de VIH-1 >5.000 copias de ARN VIH-1/ml en la selección
- * Una o más mutaciones asociadas a resistencia (RAM) a los INNTR en el momento de la selección o en análisis genotípicos anteriores (es decir, resistencia archivada)
- * 3 o más mutaciones primarias a los IP en la selección
- * En tratamiento antirretroviral estable durante 8 semanas como mínimo.

- Estratificación: la aleatorización fue estratificada en función del uso previsto de ENF en el TBO, del uso previo de darunavir y de la carga viral en la selección.

- La respuesta virológica se definió por el logro de una carga viral indetectable confirmada (ARN VIH-1 <50 copias/ml).

Resumen de los resultados de eficacia

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


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

5907



Variación media del log ₁₀ ARN VIH-1 respecto al valor basal (log ₁₀ copias/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c
Variación media del recuento de linfocitos CD4+ respecto al valor basal (x 10 ⁶ /l) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Cualquier enfermedad definitiva de SIDA y/o muerte n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9%; -0,9%) ^e

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

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

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

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

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

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

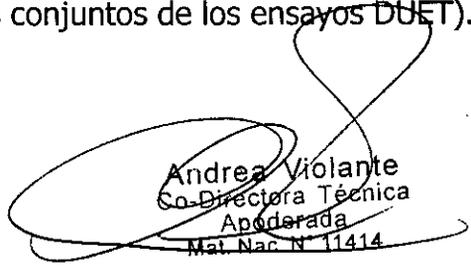
^f Intervalo de confianza en torno a la diferencia observada en las tasas de respuesta; valor p en las pruebas de control para los factores de estratificación del CMP = 0,0199 para de novo y <0,0001 para no de novo.

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

Los resultados de este análisis (datos de la semana 48) en función del estrato ENF se muestran en la tabla 1.

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

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


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

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

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

Análisis del genotipo o fenotipo inicial y del resultado virológico

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

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

Número basal de RAM a INTELENCE*	Grupos de entravirina N=549	
	ENF reutilizado o no utilizado	ENF <i>de novo</i>
Todos los intervalos	63,3% (254/401)	78,4% (109/139)
0	74,1% (117/158)	91,3% (42/46)
1	61,3% (73/119)	80,4% (41/51)
2	64,1% (41/64)	66,7% (18/27)
≥ 3	38,3% (23/60)	53,3% (8/15)
	Grupos de placebo N=569	
Todos los intervalos	37,1% (147/396)	64,1% (93/145)

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

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

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

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

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

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

TMC125-C227 fue un ensayo aleatorizado, exploratorio, abierto y con control activo en el que se investigaron la eficacia y la seguridad de INTELENCE en una pauta de tratamiento que no está aprobada para la indicación actual. En el ensayo TMC125-C227, INTELENCE (N=59) se administró con dos ITRN seleccionados por el investigador (es decir, sin un IP potenciado con ritonavir) y se comparó con una combinación seleccionada por el investigador de un IP y dos ITRN (N=57). La población del ensayo estuvo formada por pacientes que no habían recibido tratamiento con IP pero sí con INNTR, a los que presentaban resistencia.

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

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



Andrea Viojante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Propiedades Farmacocinéticas

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

Absorción

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

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

Efectos de los Alimentos sobre la Absorción

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

Distribución

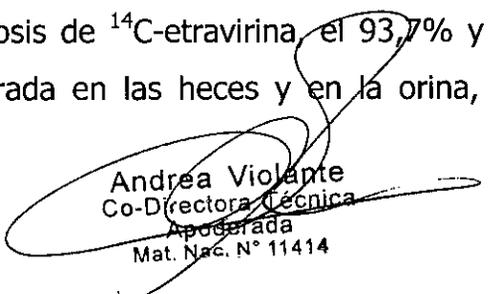
La etravirina se une en alrededor del 99,9% aproximadamente a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina (99,6%) y a la alfa 1-glicoproteína ácida (97,66%-99,02%) *in vitro*. La distribución de etravirina en otros sitios diferentes del plasma (por ejemplo, fluido cerebroespinal, secreciones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

Metabolismo

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

Eliminación

Luego de la administración oral de una dosis de ¹⁴C-etavirina, el 93,7% y el 1,2% de la dosis administrada de ¹⁴C-etavirina fue recuperada en las heces y en la orina, respectivamente. La


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



etravirina inalterada representa del 81,2% a 86,4% de la dosis administrada en las heces. La etravirina inalterada que se presenta en las heces es probable que sea droga no absorbida. La etravirina inalterada no se detectó en la orina. La vida media de eliminación terminal media de la etravirina fue de 30-40 horas aproximadamente.

5987

Poblaciones Especiales

Pacientes Pediátricos

La farmacocinética de etravirina en pacientes pediátricos se encuentra en fase de investigación. Aún no se dispone de datos suficientes para recomendar una dosis [ver ADVERTENCIAS].

Pacientes de edad avanzada

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) evaluados, con 6 sujetos de 65 años o mayores [Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

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 diferencias aparentes en la exposición a etravirina entre sujetos de raza blanca, hispana o negra. La farmacocinética no se ha evaluado suficientemente en otras razas.

Insuficiencia hepática

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

En un ensayo en el que se comparó a 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) con 8 controles equiparados y a otros 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) con 8 controles equiparados, las características farmacocinéticas de dosis

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

múltiples de etravirina no se modificaron en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

5987



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

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

El análisis de la farmacocinética poblacional de los ensayos DUET-1 y DUET-2 demostró una disminución de la depuración (posiblemente dando lugar al aumento de la exposición y a la alteración del perfil de seguridad) de la etravirina en sujetos infectados con VIH-1 con co-infección con el virus de la hepatitis B y/o C. En vista de los datos tan limitados disponibles en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, se debe prestar especial precaución cuando INTELENCE se administre en estos pacientes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS)

Insuficiencia Renal

La farmacocinética de etravirina no ha sido estudiada en pacientes con deterioro renal. Los resultados de un estudio de balance de masa con ¹⁴C- etravirina demostraron que <1,2% de la dosis administrada de etravirina se excreta en la orina como No se detectó droga inalterada en la orina, por lo que se espera que la repercusión de la insuficiencia renal en la eliminación de etravirina sea mínima. 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 [ver ADVERTENCIAS].

Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios de toxicología animal con etravirina en ratones, ratas, conejos y perros. En los ratones, los principales órganos afectados fueron el hígado y el sistema de la coagulación. Sólo se observó miocardiopatía hemorrágica en ratones machos y se consideró secundaria a una coagulopatía grave mediada por la vía de la vitamina K. En la rata, los principales órganos

afectados fueron el hígado, la glándula tiroidea y el sistema de la coagulación. La exposición en ratones fue equivalente a la exposición en humanos, mientras que en ratas fue inferior a la exposición clínica en la dosis recomendada. En el perro se observaron alteraciones en el hígado y la vesícula con exposiciones aproximadamente 8 veces mayores que la observada en humanos con la dosis recomendada (200 mg dos veces al día).



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

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

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

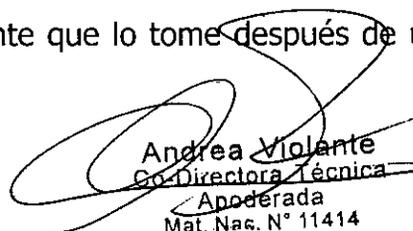
POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

INTELENCE debe administrarse siempre en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

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

Si el paciente olvida tomar una dosis de INTELENCE y se acuerda en las 6 horas siguientes a la hora habitual, se debe informar al paciente que lo tome después de una comida, cuanto antes y


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



continúe con la siguiente dosis a la hora prevista. Si han pasado más de 6 horas desde la hora habitual de la toma, se advertirá al paciente que no tome la dosis omitida y se limite a tomar la siguiente dosis a la hora prevista.

5987

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de INTELENCE en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

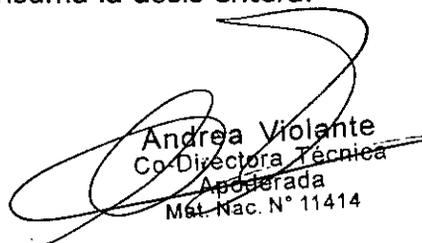
Insuficiencia renal

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

Modo de Administración

Tomar por vía oral.

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.


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Méd. Nac. N° 11414



5987

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se debe advertir a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por VIH y mientras tomen INTELENCE, aún existe el riesgo de transmitir la infección por VIH a otras personas por contacto sexual o contacto con sangre contaminada. Por tanto, se debe continuar tomando las precauciones adecuadas.

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

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

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

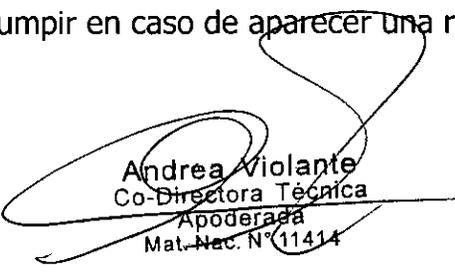
No hay otros datos disponibles que los datos de interacción entre medicamentos [ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN] cuando etravirina se coadministra con raltegravir o maraviroc.

Reacciones Cutáneas Severas y de hipersensibilidad graves

Erupción cutánea ha sido reportada con INTELENCE. Las reacciones cutáneas más frecuentes fueron de leves a moderadas, ocurrieron en la segunda semana de tratamiento, y fueron infrecuentes a partir de la semana 4. Las reacciones cutáneas fueron en su mayoría autolimitadas y generalmente se resolvieron en 1-2 semanas sin necesidad de interrumpir el tratamiento. La incidencia de erupción cutánea fue más alta en mujeres [ver REACCIONES ADVERSAS].

Se han reportado con INTELENCE reacciones adversas cutáneas severas.

Han sido reportadas raramente síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme (< 0.1%). El tratamiento con INTELENCE se debe interrumpir en caso de aparecer una reacción cutánea grave.


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

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

5987

Cuando se prescribe INTELENCE a mujeres, el médico prescriptor debe ser consciente de que la incidencia de reacciones cutáneas fue más alta en el grupo de mujeres tratadas con INTELENCE en los estudios DUET en comparación con los hombres.

Se han comunicado con el uso de INTELENCE casos de síndromes de hipersensibilidad graves, incluyendo Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) y NET (necrólisis epidérmica tóxica), algunas veces mortales [ver REACCIONES ADVERSAS]. El síndrome de Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos se caracteriza por erupción, fiebre, eosinofilia y afectación sistémica (incluyendo, aunque no únicamente, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, mialgias o artralgias, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis o eosinofilia). Los síntomas aparecen generalmente alrededor de las 3-6 semanas y en la mayoría de los casos se resuelven favorablemente tras el cese del tratamiento y el inicio de la terapia con corticoides.

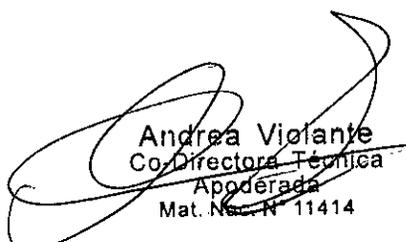
Se debe advertir a los pacientes que acudan al médico en el caso de aparición de erupción grave o reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes diagnosticados de reacción de hipersensibilidad mientras que están en tratamiento con INTELENCE deben interrumpir inmediatamente dicho tratamiento.

El retraso en la interrupción del tratamiento con INTELENCE tras la aparición de erupción grave puede provocar una reacción que ponga en riesgo la vida.

Los pacientes que han suspendido el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad no deben reiniciar el tratamiento con INTELENCE.

Pacientes de edad avanzada

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


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. No. R 11414



5987

Pacientes con enfermedades concomitantes

Insuficiencia hepática

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

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

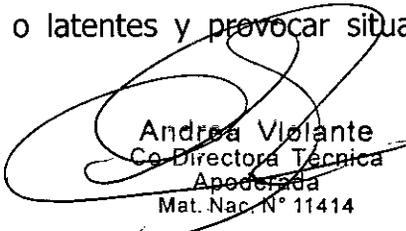
Se debe tener precaución en pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis B o C, ya que los datos actuales disponibles son limitados. No se puede excluir un aumento potencial del riesgo de aumento de las enzimas hepáticas.

Redistribución de Tejido Adiposo

El tratamiento antirretroviral combinado (TARC) se ha asociado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por el VIH. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos acontecimientos. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se ha propuesto como hipótesis una posible conexión entre la lipomatosis visceral y los inhibidores de la proteasa (IP) y entre la lipoatrofia y los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (ITRN). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores individuales, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el tratamiento, como la duración prolongada del tratamiento antirretroviral y los trastornos metabólicos asociados. La exploración clínica debe comprender una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa [ver REACCIONES ADVERSAS].

Síndrome de reconstitución inmune

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


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



empeoramiento de los síntomas. Por lo general, estas reacciones se observan en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos de estas reacciones son, *retinitis* por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y proceder a su tratamiento cuando sea necesario. Desórdenes autoinmunes tales como la enfermedad de Graves también han sido reportados en el contexto 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 REACCIONES ADVERSAS].

Osteonecrosis

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

Interacciones con otros medicamentos

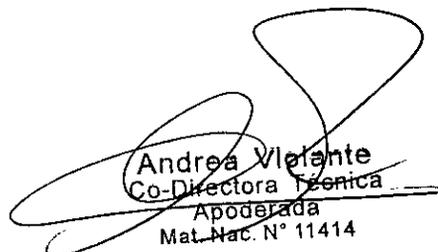
No se recomienda combinar etravirina con tipranavir/ritonavir, debido a una interacción farmacocinética marcada (disminución del 76% del AUC de etravirina) que podría afectar significativamente a la respuesta a etravirina.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que afectan a la exposición de etravirina

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


Andrea Vielante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

5987

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

5987



Medicamentos afectados por el uso de etravirina

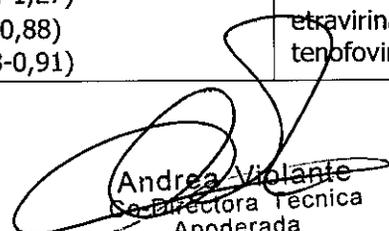
Etravirina es un inductor débil de la CYP3A4. La administración conjunta de INTELENCE y medicamentos metabolizados principalmente por la CYP3A4, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo que podría reducir o acortar sus efectos terapéuticos. Etravirina es un inhibidor débil de las enzimas CYP2C9 y CYP2C19. Etravirina es también un inhibidor débil de la glucoproteína P. La administración conjunta con medicamentos metabolizados principalmente por las enzimas CYP2C9 o CYP2C19 o transportados por la glucoproteína P, puede elevar las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo que podría aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos o alterar su perfil de reacciones adversas.

En la tabla 4 se enumeran las interacciones conocidas y teóricas con determinados medicamentos antirretrovirales y de otros tipos.

Tabla de interacciones

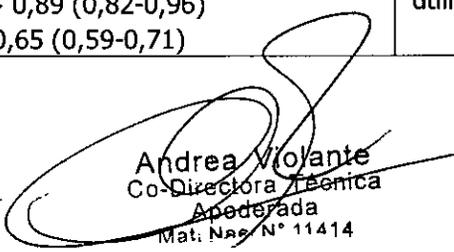
En la tabla 4 se enumeran las interacciones entre etravirina y los medicamentos administrados de forma simultánea (el aumento se indica con "↑", la disminución con "↓", la ausencia de cambios con "↔", no realizado con "NR" y el intervalo de confianza con "IC").

Tabla 4: INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por áreas terapéuticas	Efectos en los niveles del fármaco Media por mínimos cuadrados (90% IC; 1,00 = No efecto)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
ANTI-INFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
<i>ITRN</i> (por ejemplo efavirenz, nevirapina, delavirdina, rilpivirina) ¹		
Didanosina 400 mg una vez al día	didanosina AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) didanosina C _{min} NR didanosina C _{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) etravirina AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) etravirina C _{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) etravirina C _{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	No se ha visto efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de didanosina y etravirina. INTELENCE y didanosina se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Tenofovir 300 mg una vez al día	tenofovir AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) tenofovir C _{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) tenofovir C _{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) etravirina AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) etravirina C _{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91)	No se ha visto efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de tenofovir y etravirina. INTELENCE y tenofovir se pueden utilizar sin


 Andrea Violante
 Subdirectora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



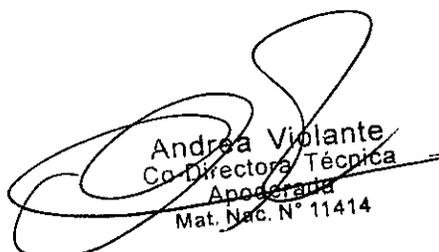
	etravirina C _{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	ajuste de dosis.
Otros ITRN	No estudiados, pero basándose en la vía principal de eliminación renal para los otros ITRN (p. ej., abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina y zidovudina) no se esperan interacciones.	Se puede utilizar etravirina con estos ITRN sin ajuste de dosis.
<i>INNTR (inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos)</i>		
Por ejemplo Efavirenz Nevirapina Delavirdina rilpivirina	La combinación de dos INNTR no ha demostrado ser beneficiosa. El uso concomitante de INTELENCE con efavirenz o nevirapina puede producir una disminución significativa en la concentración plasmática de etravirina y pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE.	No se recomienda la coadministración de INTELENCE con otros INNTR.
<i>IP sin potenciar (es decir, sin administración conjunta de ritonavir a dosis bajas)</i>		
Nelfinavir	No estudiado. Es de esperar que INTELENCE aumente las concentraciones plasmáticas de nelfinavir.	No se recomienda la administración conjunta de INTELENCE con nelfinavir.
Indinavir	El uso concomitante de INTELENCE con indinavir puede producir una disminución significativa en la concentración plasmática de indinavir y pérdida del efecto terapéutico de indinavir.	No se recomienda la administración conjunta de INTELENCE con indinavir.
<i>IP potenciados (con ritonavir a dosis bajas)</i>		
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día	tipranavir AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) tipranavir C _{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) tipranavir C _{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) etravirina AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) etravirina C _{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) etravirina C _{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	No se recomienda la administración conjunta de tipranavir/ritonavir e INTELENCE (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dos veces al día	amprenavir AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) amprenavir C _{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) amprenavir C _{max} ↑ 1,62 (1,47-1,79) etravirina AUC ↔ ^a etravirina C _{min} ↔ ^a etravirina C _{max} ↔ ^a	Amprenavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir pueden requerir disminución de dosis cuando son administrados conjuntamente con INTELENCE. El uso de solución oral se puede considerar para reducir la dosis.
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día	atazanavir AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) atazanavir C _{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) atazanavir C _{max} ↔ 0,97 (0,89-1,05) etravirina AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) etravirina C _{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) etravirina C _{max} ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE y atazanavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día	darunavir AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) darunavir C _{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) darunavir C _{max} ↔ 1,11 (1,01-1,22) etravirina AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) etravirina C _{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) etravirina C _{max} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE y darunavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis (ver también sección Propiedades Farmacodinámicas)
Lopinavir/ritonavir (comprimido) 400/100 mg dos veces al día	lopinavir AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) lopinavir C _{min} ↓ 0,80 (0,73-0,88) lopinavir C _{max} ↔ 0,89 (0,82-0,96) etravirina AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71)	INTELENCE y lopinavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nro. N° 11414

5987



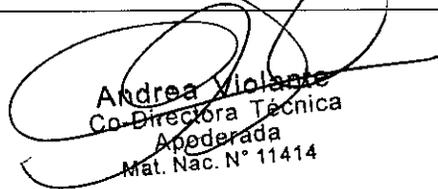
	etravirina C _{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) etravirina C _{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	
Saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg dos veces al día	saquinavir AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) saquinavir C _{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) saquinavir C _{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) etravirina AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) etravirina C _{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) etravirina C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE y saquinavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Antagonistas de CCR5		
Maraviroc 300 mg dos veces al día	maraviroc AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) maraviroc C _{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) maraviroc C _{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) etravirina AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) etravirina C _{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) etravirina C _{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17) maraviroc AUC ↑ 3,10* (2,57-3,74) maraviroc C _{min} ↑ 5,27* (4,51-6,15) maraviroc C _{max} ↑ 1,77* (1,20-2,60) * comparado con maraviroc 150 mg dos veces al día	La dosis recomendada de maraviroc combinado con INTELENCE en presencia de inhibidores potentes de la CYP3A (p. ej., IP potenciados) es de 150 mg dos veces al día excepto para fosamprenavir/ritonavir (dosis de maraviroc de 300 mg dos veces al día). No es necesario ajustar la dosis de INTELENCE. Ver también sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Inhibidores de la fusión		
Enfuvirtida 90 mg dos veces al día	etravirina* AUC ↔ ^a etravirina* C _{0h} ↔ ^a Concentraciones de enfuvirtida no estudiadas, no se espera ningún efecto. * basado en análisis de farmacocinética poblacional	No se espera interacción entre INTELENCE y enfuvirtida si se administran juntos.
Inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa		
Raltegravir 400 mg dos veces al día	raltegravir AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) raltegravir C _{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) raltegravir C _{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15) etravirina AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) etravirina C _{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) etravirina C _{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE y raltegravir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina 0,5 mg dosis única	digoxina AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) digoxina C _{min} NR digoxina C _{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	La combinación de INTELENCE y digoxina puede utilizarse sin ajuste de dosis. Se recomienda un seguimiento de las concentraciones de digoxina cuando se administra conjuntamente con INTELENCE.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

5987

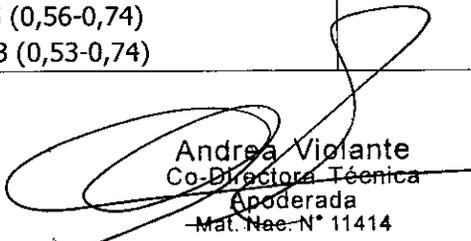


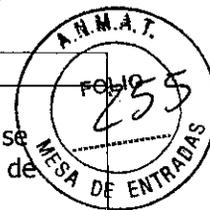
<p>Amiodarona Bepiridilo Disopiramida Flecainida Lidocaina (sistémica) Mexiletina Propafenona Quinidina</p>	<p>No estudiado. Es de esperar que INTELENCE disminuya las concentraciones plasmáticas de estos antiarritmicos.</p>	<p>Hay que tener precaución y, si es posible, se recomienda un seguimiento de la concentración terapéutica de los antiarritmicos que se administran conjuntamente con INTELENCE.</p>
<p>ANTIBIÓTICOS</p>		
<p>Azitromicina</p>	<p>No estudiado. Dado que azitromicina se elimina por excreción biliar, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas con INTELENCE.</p>	<p>INTELENCE y azitromicina se pueden utilizar sin ajuste de dosis.</p>
<p>Claritromicina 500 mg dos veces al día</p>	<p>claritromicina AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) claritromicina C_{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) claritromicina C_{max} ↓ 0,66 (0,57-0,77) 14-hidroxi-claritromicina AUC ↑ 1,21 (1,05 -1,39) 14-hidroxi-claritromicina C_{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) 14-hidroxi-claritromicina C_{max} ↑ 1,33 (1,13-1,56) etravirina AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) etravirina C_{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) etravirina C_{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)</p>	<p>Etravirina redujo la exposición a claritromicina; no obstante, aumentó las concentraciones del metabolito activo, 14- hidroxi-claritromicina. Dado que la actividad de la 14- hidroxi-claritromicina frente al complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) es reducida, la actividad general frente a este patógeno puede resultar alterada; por eso, se debe tener en cuenta alternativas a la claritromicina para el tratamiento de las infecciones por el MAC.</p>
<p>ANTICOAGULANTES</p>		
<p>Warfarina</p>	<p>No estudiado. Es de esperar que INTELENCE aumente las concentraciones plasmáticas de warfarina.</p>	<p>Se recomienda un seguimiento del cociente internacional normalizado cuando se administre warfarina en combinación con INTELENCE.</p>
<p>ANTIEPILEPTICOS</p>		
<p>Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína</p>	<p>No estudiado. Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina.</p>	<p>No se recomienda la combinación.</p>
<p>ANTIMALARICOS</p>		
<p>Artemether/ Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosis a 0, 8, 24, 36, 48, y 60 horas</p>	<p>artemether AUC ↓ 38% Artemether C_{min} ↓ 18% Dihydroartemisinina AUC ↓ 15% Dihydroartemisinina C_{min} ↓ 17% Lumefantrina AUC ↓ 13% Lumefantrina C_{min} ↔ Etravirina AUC ↔ Etravirina C_{min} ↔</p>	<p>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 dihidroartemisinina, puede resultar en un decremento en la eficacia antimalárica</p>
<p>ANTIMICÓTICOS</p>		


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



<p>Fluconazol 200 mg una vez al día por la mañana.</p>	<p>fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) fluconazol C_{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) fluconazol C_{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) etravirina AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) etravirina C_{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) etravirina C_{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91)</p>	<p>INTELENCE y fluconazol se pueden utilizar sin ajuste de dosis.</p>
<p>Voriconazol 200 mg dos veces al día</p>	<p>voriconazol AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) voriconazol C_{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) voriconazol C_{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) etravirina AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) etravirina C_{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) etravirina C_{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)</p>	<p>INTELENCE y voriconazol se pueden utilizar sin ajuste de dosis.</p>
<p>Itraconazol Ketoconazol Posaconazol</p>	<p>No estudiado. <u>Posaconazol</u>, un inhibidor potente de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. <u>Itraconazol</u> y <u>ketoconazol</u> son inhibidores potentes y a la vez sustratos de la enzima CYP3A4. El uso sistémico concomitante de itraconazol o ketoconazol e INTELENCE puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. Al mismo tiempo, INTELENCE puede reducir las concentraciones plasmáticas de itraconazol o ketoconazol.</p>	<p>INTELENCE y estos antimicóticos se pueden utilizar sin ajuste de dosis.</p>
ANTIMICOBACTERIANOS		
<p>Rifampicina Rifapentina</p>	<p>No estudiado. Rifampicina y rifapentina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina. INTELENCE debe utilizarse en combinación con un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado. Rifampicina esta contraindicada en combinación con IP potenciados.</p>	<p>No se recomienda la combinación.</p>
<p>Rifabutina 300 mg una vez al día</p>	<p>Con un IP potenciado: No se ha realizado ningún estudio de interacciones. Teniendo en cuenta los datos históricos, se podría esperar una disminución de la exposición de etravirina mientras que se podría esperar un aumento de la exposición de rifabutina y especialmente de la 25-O-desacetil-rifabutina.</p> <p>Sin un IP potenciado (fuera de la indicación recomendada para etravirina): rifabutina AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) rifabutina C_{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) rifabutina C_{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03) 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) 25-O-desacetil-rifabutina C_{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) 25-O-desacetil-rifabutina C_{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00) etravirina AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) etravirina C_{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) etravirina C_{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)</p>	<p>La combinación de INTELENCE con un IP potenciado y rifabutina se debe utilizar con precaución debido al riesgo de disminución de las exposiciones de etravirina y el riesgo de aumento de las exposiciones de rifabutina y 25-O-desacetil-rifabutina. Se recomienda un seguimiento estrecho de la respuesta virológica y de las reacciones adversas asociadas con rifabutina. Por favor, revise la ficha técnica del IP potenciado para ver el ajuste de dosis de rifabutina que se tiene que utilizar.</p>


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 -Mat. Nac. N° 11414



ANTIVIRALES DIRECTOS PARA HEPATITIS C (HCV)		
Ribavirina	No estudiado, pero dado que ribavirina se elimina por vía renal, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas con INTELENCE.	La combinación de INTELENCE y ribavirina se puede utilizar sin ajuste de dosis.
Telaprevir 750 mg cada 8 horas	Telaprevir AUC ↓ 16% Telaprevir C _{min} ↓ 25% Etravirina AUC ↔ Etravirina C _{min} ↔	La combinación de INTELENCE y telaprevir puede ser usada sin ajustes de dosis.
BENZODIAZEPINAS		
Diazepam	No estudiado, etravirina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de diazepam.	Se deben considerar alternativas al diazepam.
CORTICOSTEROIDES		
Dexametasona (sistémica)	No estudiado. Dexametasona puede reducir las concentraciones plasmáticas de etravirina	Dexametasona administrada por vía sistémica se debe utilizar con precaución o se deben considerar alternativas, particularmente en uso crónico.
ANTICONCEPTIVOS ESTROGÉNICOS		
Etinilestradiol 0,035 mg una vez al día Noretindrona 1 mg una vez al día	etinilestradiol AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) etinilestradiol C _{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) etinilestradiol C _{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) noretindrona AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) noretindrona C _{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) noretindrona C _{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) etravirina AUC ↔ ^a etravirina C _{min} ↔ ^a etravirina C _{max} ↔ ^a	La combinación de anticonceptivos con estrógenos y/o progesterona con INTELENCE puede utilizarse sin ajuste de dosis.
PLANTAS MEDICINALES		
Hipérico (hierba de San Juan, <i>Hypericum perforatum</i>)	No estudiado. El hipérico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina.	No se recomienda la combinación.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Atorvastatina 40 mg una vez al día	atorvastatina AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) atorvastatina C _{min} NR atorvastatina C _{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) 2-hidroxi-atorvastatina AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) 2-hidroxi-atorvastatina C _{min} NR 2-hidroxi-atorvastatina C _{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) etravirina AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) etravirina C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) etravirina C _{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	La combinación de INTELENCE y atorvastatina se puede administrar sin ningún ajuste de dosis, sin embargo, la dosis de atorvastatina puede necesitar modificación según la respuesta clínica.
Fluvastatina Lovastatina Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	No estudiado. No se esperan interacciones entre pravastatina e INTELENCE. <u>Lovastatina, rosuvastatina y simvastatina</u> son sustratos de la CYP3A4 y la administración conjunta con INTELENCE puede reducir la concentración plasmática del inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Fluvastatina y rosuvastatina son metabolizados por la CYP2C9 y la administración conjunta con INTELENCE puede aumentar la	Puede ser necesario ajustar la dosis de estos inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

	concentración plasmática del inhibidor de la HMG-CoA reductasa.	
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H₂		
Ranitidina 150 mg dos veces al día	etravirina AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) etravirina C _{min} NR etravirina C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE se puede administrar con antagonistas del receptor H ₂ sin ajuste de dosis.
IMMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	No estudiado. Etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus o tacrolimus.	La administración conjunta con inmunosupresores sistémicos debe hacerse con precaución porque las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus o tacrolimus pueden verse afectadas por la administración conjunta de INTELENCE.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona Rango de dosis individual de 60 mg a 130 mg una vez al día	R(-) metadona AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) R(-) metadona C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) R(-) metadona C _{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) S(+) metadona AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) S(+) metadona C _{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) S(+) metadona C _{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) etravirina AUC ↔ ^a etravirina C _{min} ↔ ^a etravirina C _{max} ↔ ^a	No fue requerido modificar la dosis de metadona en función de la situación clínica durante o después del período de administración conjunta con INTELENCE.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil 50 mg dosis única Vardenafilo Tadalafilo	sildenafil AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) sildenafil C _{min} NR sildenafil C _{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) N-desmetil-sildenafil AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) N-desmetil-sildenafil C _{min} NR N-desmetil-sildenafil C _{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Puede ser necesario ajustar la dosis de los inhibidores de la PDE-5 si se administran junto con INTELENCE para conseguir el efecto clínico deseado.
INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA		
Clopidogrel	Los datos <i>in vitro</i> muestran las propiedades inhibitorias de etravirina sobre el CYP2C19. Por tanto, es posible que etravirina pueda inhibir el metabolismo de clopidogrel a su metabolito activo debido a la inhibición <i>in vivo</i> del CYP2C19. No se ha demostrado la relevancia clínica de esta interacción.	Como precaución, se recomienda desaconsejar el uso concomitante de etravirina y clopidogrel.
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol 40 mg una vez al día	etravirina AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) etravirina C _{min} NR etravirina C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	Se puede administrar INTELENCE con inhibidores de la bomba de protones sin ajuste de dosis.
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)		
Paroxetina 20 mg una vez al día	paroxetina AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) paroxetina C _{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) paroxetina C _{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) etravirina AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) etravirina C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17)	INTELENCE se puede administrar con paroxetina sin ajuste de dosis.

etravirina C_{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)^a Comparación basado en un control histórico

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

Se desconoce si la etravirina se excreta en la leche materna. Como recomendación general, con el fin de evitar la transmisión vertical del VIH (transmisión de madre a hijo), se recomienda siempre supresión de lactancia materna a todas las madres infectadas por el VIH.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de INTELENCE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se han notificado reacciones adversas, como somnolencia y vértigo en pacientes

tratados con INTELENCE, con frecuencia similar a placebo (ver REACCIONES ADVERSAS). No hay indicios de que INTELENCE pueda alterar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas, pero hay que tener en cuenta el perfil de reacciones adversas del medicamento.



REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

La incidencia de exantema en el grupo de INTELENCE fue mayor en las mujeres que en los hombres, en los ensayos DUET (erupción cutánea \geq 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 y precauciones). No hubo diferencias entre los sexos en cuanto a la gravedad o la

Andrea Viofante
Co-Directora Técnica
ApoDERADA
Mat. Nac. N° 11414

5987

suspensión del tratamiento para el exantema. Los datos clínicos son limitados y no se puede descartar un aumento del riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de reacción cutánea asociada a los INNTR [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].



Listado tabulado de reacciones adversas

En la tabla 5 se resumen las RAM de intensidad moderada o mayor (grado ≥ 2) notificadas en los pacientes tratados con INTELENCE (tratamiento de base está indicado como "TB"). Las alteraciones analíticas que se consideran RAM se incluyen en un párrafo a continuación de la tabla 6. Las reacciones adversas se enumeran por clasificación por órganos y sistemas y por la frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas raras y muy raras no pueden ser detectadas basado en el número de pacientes incluidos en los ensayos DUET.

Tabla 5: Ensayos DUET-1 y DUET-2		
Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Categoría de frecuencia	RAM (INTELENCE + TB en comparación con placebo + TB)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	frecuentes	trombocitopenia (1,3% y 1,5%), anemia (4,0% y 3,8%)
Trastornos del sistema Inmunológico	poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune (0,2% y 0,3%), hipersensibilidad al medicamento (0,8% y 1,2%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	frecuentes	diabetes mellitus (1,3% y 0,2%), hiperglucemia (1,5% y 0,7%), hipercolesterolemia (4,3% y 3,6%), hipertrigliceridemia (6,3% y 4,3%), hiperlipidemia (2,5% y 1,3%)
	poco frecuentes	anorexia (0,8% y 1,5%), dislipidemia (0,8% y 0,3%)
Trastornos psiquiátricos	frecuentes	ansiedad (1,7% y 2,6%), insomnio (2,7% y 2,8%)
	poco frecuentes	estado de confusión (0,2% y 0,2%), desorientación (0,2% y 0,3%), pesadillas (0,2% y 0,2%), trastornos del sueño (0,5% y 0,5%), nerviosismo (0,2% y 0,3%), sueños anómalos (0,2% y 0,2%)
Trastornos del sistema Nervioso	frecuentes	neuropatía periférica (3,8% y 2,0%), cefalea (3,0% y 4,5%)
	poco frecuentes	convulsión (0,5% y 0,7%), síncope (0,3% y 0,3%), amnesia (0,3% y 0,5%), temblor (0,2% y 0,3%), somnolencia (0,7% y 0,5%), parestesia (0,7% y 0,7%), hipoestesia (0,5% y 0,2%), hipersomnio (0,2% y 0%), trastorno de atención (0,2% y 0,2%)
Trastornos oculares	poco frecuente	visión borrosa (0,7% y 0%)

Trastornos del oído y del laberinto	poco frecuente	vértigo (0,2% y 0,5%)
Trastornos cardíacos	frecuente	infarto de miocardio (1,3% y 0,3%)
	poco frecuentes	fibrilación auricular (0,2% y 0,2%), angina de pecho (0,5% y 0,3%)
Trastornos vasculares	frecuente	hipertensión (3,2% y 2,5%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	poco frecuentes	broncoespasmo (0,2% y 0%), disnea de esfuerzo (0,5% y 0,5%)
Trastornos Gastrointestinales	frecuentes	enfermedad por reflujo gastroesofágico (1,8% y 1,0%), diarrea (7,0% y 11,3%), vómitos (2,8% y 2,8%), náuseas (5,2% y 4,8%), dolor abdominal (3,5% y 3,1%), flatulencia (1,5% y 1,0%), gastritis (1,5% y 1,0%)
	poco frecuentes	pancreatitis (0,7% y 0,3%), hematemesis (0,2% y 0%), estomatitis (0,2% y 0,2%), estreñimiento (0,3% y 0,5%), distensión abdominal (0,7% y 1,0%), sequedad de boca (0,3% y 0%), arcadas (0,2% y 0%)
Trastornos hepatobiliares	poco frecuentes	hepatitis (0,2% y 0,3%), esteatosis hepática (0,3% y 0%), hepatitis citolítica (0,3% y 0%), hepatomegalia (0,5% y 0,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuente	exantema (10,0% y 3,5%)
	frecuentes	lipohipertrofia (1,0% y 0,3%), sudoración nocturna (1,0% y 1,0%)
	poco frecuentes	hinchazón facial (0,3% y 0%), hiperhidrosis (0,5% y 0,2%), prurito (0,7% y 0,5%), sequedad de la piel (0,3% y 0,2%)
Trastornos renales y urinarios	frecuente	insuficiencia renal (2,7% y 2,0%)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	poco frecuente	ginecomastia (0,2% y 0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuente	cansancio (3,5% y 4,6%)
	poco frecuente	lentitud (0,2% y 0%)

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

Alteraciones analíticas

Las alteraciones analíticas (de grado 3 ó 4) observadas durante el tratamiento que se consideraron RAM y que se notificaron en $\geq 2\%$ de los pacientes del grupo de INTELENCE con respecto al

Andrea Violante

 C6-Directora Técnica

 Apoderada

 Mat. Nac. N° 11414

5.987



grupo placebo fueron, respectivamente, elevación de la amilasa (8,9% y 9,4%), creatinina (2,0% y 1,7%), lipasa (3,4% y 2,6%), colesterol total (8,1% y 5,3%), lipoproteínas de baja densidad (LDL) (7,2% y 6,6%), triglicéridos (9,2% y 5,8%), glucosa (3,5% y 2,4%), alanina aminotransferasa (ALT) (3,7% y 2,0%) y aspartato aminotransferasa (AST) (3,2% y 2,0%), y reducción de la cifra de neutrófilos (5,0% y 7,4%) y recuento de leucocitos (2,0% y 4,3%).

Descripción de algunas reacciones adversas

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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

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 enfermedad de Graves también han sido reportados en el contexto del síndrome de Reconstitución Inmune [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

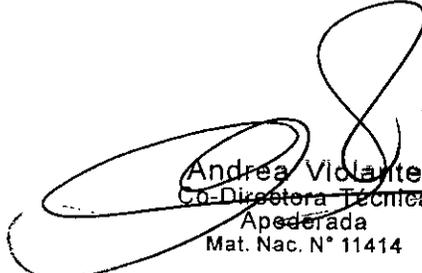
Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis particularmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad de VIH avanzada o largo tiempo de exposición a terapia antirretroviral combinada. No se conoce la frecuencia de esto [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de INTELENCE en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Otras poblaciones especiales


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apechada
Mat. Nac. N° 11414

5987



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

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

Reacciones adversas notificadas tras la comercialización de INTELENCE

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

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un antídoto específico para la sobredosis con INTELENCE. 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.

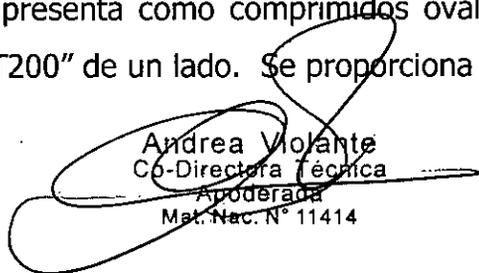
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

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

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

PRESENTACIÓN

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


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

60 comprimidos.

5987



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

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.574

Fabricado por:

Janssen-Cilag S.p.A.

Via C. Janssen

Borgo S. Michele

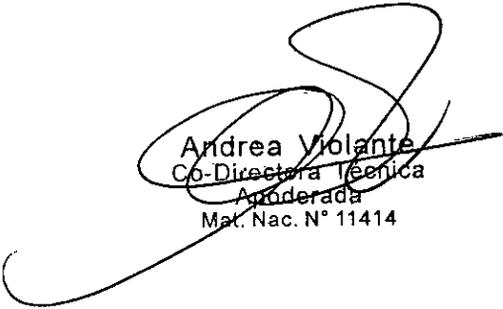
04010 Latina, ITALIA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, ARGENTINA

Director Técnico: Miguel A. Larroca

Fecha de última revisión:


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Acreditada
Mat. Nac. N° 11414



INTELENCE
ETRAVIRINA
200 mg

Comprimidos

Industria Italiana

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada comprimido de 200 mg contiene:

Etravirina 200 Mg

Excipientes: Hipromelosa 600,0 mg; Sílice coloidal anhidra 2.8 mg; Croscarmelosa sódica 70,0 mg; Estearato de magnesio 7,0 mg; Celulosa microcristalina silicificada 450,2 mg; Celulosa microcristalina 70.0 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antirretroviral de uso sistémico.

INDICACIONES

INTELENCE, en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado y con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos con experiencia en el tratamiento antirretroviral (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades Farmacodinámicas).

Esta indicación se basa en los análisis realizados en la semana 48 de 2 ensayos de fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes ampliamente tratados, con cepas virales con resistencia a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) y a los inhibidores de la proteasa, en los que se investigó INTELENCE en combinación con un tratamiento de base optimizado (TBO) que incluía a darunavir/ritonavir.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 11414

5987

La historia del tratamiento y, si se encuentra disponible, la prueba de resistencia, deben guiar el uso de INTELENCE.

En los pacientes que hayan experimentado una falla virológica con un régimen que contenía un INNTR o un INTR, no emplear INTELENCE en combinación con ITRN[t]s solamente.



PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico. Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa código ATC: J05AG04

Mecanismo de acción

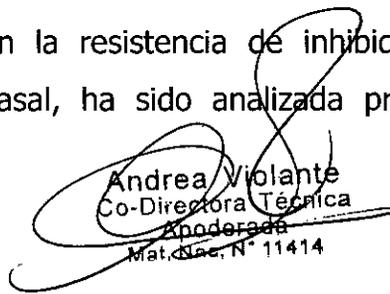
Etravirina es un INNTR del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Etravirina se une directamente a la transcriptasa reversa (TR) y bloquea las actividades de la polimerasa del ADN dependiente del ARN y del ADN mediante el bloqueo de la región catalítica de la enzima.

Actividad antiviral in vitro

Etravirina muestra actividad frente al VIH-1 salvaje en las líneas celulares T y en células primarias con una mediana de la CE50 de 0,9 a 5,5 nM. Etravirina presenta actividad frente a cepas primarias de los grupos M (subtipos A, B, C, D, E, F y G) y O del VIH-1, con valores de CE50 de 0,3 a 1,7 nM y de 11,5 a 21,7 nM, respectivamente. Aunque etravirina demuestra actividad in vitro frente al VIH-2 salvaje con una mediana de los valores de la CE50 de 5,7 a 7,2 µM, no se recomienda el tratamiento de la infección por VIH-2 con etravirina, debido a la ausencia de datos clínicos. Etravirina conserva su actividad frente a las cepas del VIH-1 resistentes a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa y/o a los inhibidores de la proteasa. Además, la cifra por la que etravirina multiplica la CE50 es ≤ 3 frente al 60% de 6.171 cepas clínicas resistentes a los INNTR.

Resistencia

La eficacia de etravirina en relación con la resistencia de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) a nivel basal, ha sido analizada principalmente con etravirina


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

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

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

Resistencia cruzada

Tras el fracaso virológico de un esquema que contenga etravirina no se recomienda tratar a los pacientes con efavirenz y/o nevirapina.

Experiencia clínica

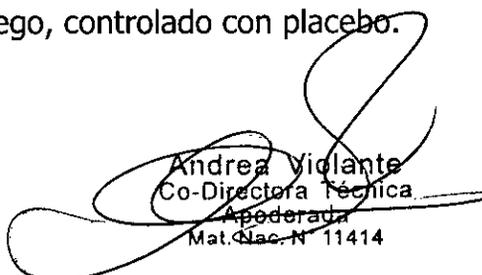
Pacientes previamente tratados

Ensayos pivotaes

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

Características de los ensayos

- Diseño: aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo.


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



- Tratamiento: INTELENCE comparado con placebo, añadidos a un tratamiento de base con darunavir/ritonavir (DRV/rtv), ITRN(t) seleccionados por el investigador y, opcionalmente, enfuvirtide (ENF).

-Criterios principales de inclusión:

- * Carga viral en plasma de VIH-1 >5.000 copias de ARN VIH-1/ml en la selección
 - * Una o más mutaciones asociadas a resistencia (RAM) a los INNTR en el momento de la selección o en análisis genotípicos anteriores (es decir, resistencia archivada)
 - * 3 o más mutaciones primarias a los IP en la selección
 - * En tratamiento antirretroviral estable durante 8 semanas como mínimo.
- Estratificación: la aleatorización fue estratificada en función del uso previsto de ENF en el TBO, del uso previo de darunavir y de la carga viral en la selección.
- La respuesta virológica se definió por el logro de una carga viral indetectable confirmada (ARN VIH-1 <50 copias/ml).

Resumen de los resultados de eficacia

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Acreditada
Mat. Nac. N° 11414

Variación media del log ₁₀ ARN VIH-1 respecto al valor basal (log ₁₀ copias/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c
Variación media del recuento de linfocitos CD4+ respecto al valor basal (x 10 ⁶ /l) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Cualquier enfermedad definitoria de SIDA y/o muerte n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9%; -0,9%) ^e

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

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

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

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

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

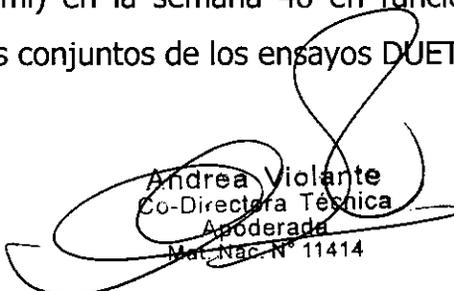
^e Intervalo de confianza en torno a la diferencia observada en las tasas de respuesta; valor p=0,0408.

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

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

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

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


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



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

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

Análisis del genotipo o fenotipo inicial y del resultado virológico

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

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

Número basal de RAM a INTELENCE*	Grupos de entravirina N=549	
	ENF reutilizado o no utilizado	ENF <i>de novo</i>
Todos los intervalos	63,3% (254/401)	78,4% (109/139)
0	74,1% (117/158)	91,3% (42/46)
1	61,3% (73/119)	80,4% (41/51)
2	64,1% (41/64)	66,7% (18/27)
≥ 3	38,3% (23/60)	53,3% (8/15)
	Grupos de placebo N=569	
Todos los intervalos	37,1% (147/396)	64,1% (93/145)

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

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

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

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

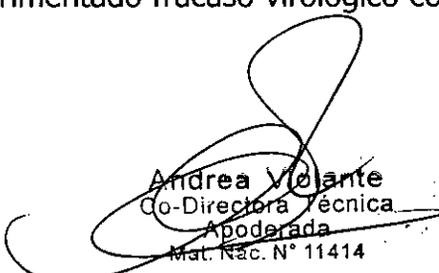
Estos subgrupos de FC están basados en las poblaciones de pacientes seleccionadas en los ensayos DUET 1 y DUET 2, y no representan valores de corte definitivos de la sensibilidad clínica a INTELENCE.

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

TMC125-C227 fue un ensayo aleatorizado, exploratorio, abierto y con control activo en el que se investigaron la eficacia y la seguridad de INTELENCE en una pauta de tratamiento que no está aprobada para la indicación actual. En el ensayo TMC125-C227, INTELENCE (N=59) se administró con dos ITRN seleccionados por el investigador (es decir, sin un IP potenciado con ritonavir) y se comparó con una combinación seleccionada por el investigador de un IP y dos ITRN (N=57). La población del ensayo estuvo formada por pacientes que no habían recibido tratamiento con IP pero sí con INNTR, a los que presentaban resistencia.

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

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



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Propiedades Farmacocinéticas

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

Absorción

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

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

Efectos de los Alimentos sobre la Absorción

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

Distribución

La etravirina se une en alrededor del 99,9% aproximadamente 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 indican que la etravirina sufre principalmente metabolismo oxidativo por el sistema del citocromo hepático CYP450 (CYP3A) y, en menor medida, por la familia de la CYP2C, seguido por la glucuronidación.

Eliminación

Luego de la administración oral de una dosis de ¹⁴C-etravirina, el 93,7% y el 1,2% de la dosis administrada de ¹⁴C-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 que se presenta en las heces es probable que sea droga no absorbida. La etravirina inalterada no se detectó en la orina. La vida media de eliminación terminal media de etravirina fue de 30-40 horas aproximadamente.



Poblaciones Especiales

Pacientes Pediátricos

La farmacocinética de etravirina en pacientes pediátricos se encuentra en fase de investigación. Aún no se dispone de datos suficientes para recomendar una dosis [ver ADVERTENCIAS].

Pacientes de edad avanzada

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) evaluados, con 6 sujetos de 65 años o mayores [Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

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 diferencias aparentes en la exposición a etravirina entre sujetos de raza blanca, hispana o negra. La farmacocinética no se ha evaluado suficientemente en otras razas.

Insuficiencia hepática

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

En un ensayo en el que se comparó a 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) con 8 controles equiparados y a otros 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) con 8 controles equiparados, las características farmacocinéticas de dosis

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



múltiples de etravirina no se modificaron en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

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

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

El análisis de la farmacocinética poblacional de los ensayos DUET-1 y DUET-2 demostró una disminución de la depuración (posiblemente dando lugar al aumento de la exposición y a la alteración del perfil de seguridad) de la etravirina en sujetos infectados con VIH-1 con co-infección con el virus de la hepatitis B y/o C. En vista de los datos tan limitados disponibles en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, se debe prestar especial precaución cuando INTELENCE se administre en estos pacientes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS)

Insuficiencia Renal

La farmacocinética de etravirina no ha sido estudiada en pacientes con deterioro renal. Los resultados de un estudio de balance de masa con ¹⁴C- etravirina demostraron que <1,2% de la dosis administrada de etravirina se excreta en la orina como No se detectó droga inalterada en la orina, por lo que se espera que la repercusión de la insuficiencia renal en la eliminación de etravirina sea mínima. 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 [ver ADVERTENCIAS].

Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios de toxicología animal con etravirina en ratones, ratas, conejos y perros. En los ratones, los principales órganos afectados fueron el hígado y el sistema de la coagulación. Sólo se observó miocardiopatía hemorrágica en ratones machos y se consideró secundaria a una coagulopatía grave mediada por la vía de la vitamina K. En la rata, los principales órganos

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

5987



afectados fueron el hígado, la glándula tiroidea y el sistema de la coagulación. La exposición en ratones fue equivalente a la exposición en humanos, mientras que en ratas fue inferior a la exposición clínica en la dosis recomendada. En el perro se observaron alteraciones en el hígado y la vesícula con exposiciones aproximadamente 8 veces mayores que la observada en humanos con la dosis recomendada (200 mg dos veces al día).

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

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

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

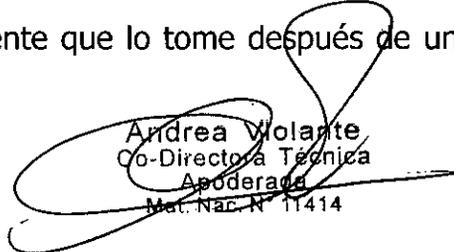
POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

INTELENCE debe administrarse siempre en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

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

Si el paciente olvida tomar una dosis de INTELENCE y se acuerda en las 6 horas siguientes a la hora habitual, se debe informar al paciente que lo tome después de una comida, cuanto antes y


Andrea Wolante
Co-Directora Técnica
Asoderada
Mat. Nac. N° 11414



continúe con la siguiente dosis a la hora prevista. Si han pasado más de 6 horas desde la hora habitual de la toma, se advertirá al paciente que no tome la dosis omitida y se limite a tomar la siguiente dosis a la hora prevista.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de INTELENCE en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Modo de Administración

Tomar por vía oral.

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.


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apodada
Mat. Nac. N° 11414

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

5987



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se debe advertir a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por VIH y mientras tomen INTELENCE, aún existe el riesgo de transmitir la infección por VIH a otras personas por contacto sexual o contacto con sangre contaminada. Por tanto, se debe continuar tomando las precauciones adecuadas.

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

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

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

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

Reacciones Cutáneas Severas y de hipersensibilidad graves

Erupción cutánea ha sido reportada con INTELENCE. Las reacciones cutáneas más frecuentes fueron de leves a moderadas, ocurrieron en la segunda semana de tratamiento, y fueron infrecuentes a partir de la semana 4. Las reacciones cutáneas fueron en su mayoría autolimitadas y generalmente se resolvieron en 1-2 semanas sin necesidad de interrumpir el tratamiento. La incidencia de erupción cutánea fue más alta en mujeres [ver REACCIONES ADVERSAS].

Se han reportado con INTELENCE reacciones adversas cutáneas severas.

Han sido reportadas raramente síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme (< 0.1%). El tratamiento con INTELENCE se debe interrumpir en caso de aparecer una reacción cutánea grave.


Andrea Vislante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

5987



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

Cuando se prescribe INTELENCE a mujeres, el médico prescriptor debe ser consciente de que la incidencia de reacciones cutáneas fue más alta en el grupo de mujeres tratadas con INTELENCE en los estudios DUET en comparación con los hombres.

Se han comunicado con el uso de INTELENCE casos de síndromes de hipersensibilidad graves, incluyendo Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) y NET (necrólisis epidérmica tóxica), algunas veces mortales [ver REACCIONES ADVERSAS]. El síndrome de Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos se caracteriza por erupción, fiebre, eosinofilia y afectación sistémica (incluyendo, aunque no únicamente, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, mialgias o artralgias, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis o eosinofilia). Los síntomas aparecen generalmente alrededor de las 3-6 semanas y en la mayoría de los casos se resuelven favorablemente tras el cese del tratamiento y el inicio de la terapia con corticoides.

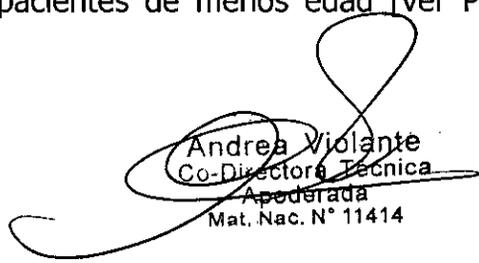
Se debe advertir a los pacientes que acudan al médico en el caso de aparición de erupción grave o reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes diagnosticados de reacción de hipersensibilidad mientras que están en tratamiento con INTELENCE deben interrumpir inmediatamente dicho tratamiento.

El retraso en la interrupción del tratamiento con INTELENCE tras la aparición de erupción grave puede provocar una reacción que ponga en riesgo la vida.

Los pacientes que han suspendido el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad no deben reiniciar el tratamiento con INTELENCE.

Pacientes de edad avanzada

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


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
A. Poderada
Mat. Nac. N° 11414

5987



Pacientes con enfermedades concomitantes

Insuficiencia hepática

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

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

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

Redistribución de Tejido Adiposo

El tratamiento antirretroviral combinado (TARC) se ha asociado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por el VIH. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos acontecimientos. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se ha propuesto como hipótesis una posible conexión entre la lipomatosis visceral y los inhibidores de la proteasa (IP) y entre la lipopatía y los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (ITRN). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores individuales, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el tratamiento, como la duración prolongada del tratamiento antirretroviral y los trastornos metabólicos asociados. La exploración clínica debe comprender una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa [ver REACCIONES ADVERSAS].

Síndrome de reconstitución inmune

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 observan en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y proceder a su tratamiento cuando sea necesario. Desórdenes autoinmunes tales como la enfermedad de Graves también han sido reportados en el contexto 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 REACCIONES ADVERSAS].

Osteonecrosis

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

Interacciones con otros medicamentos

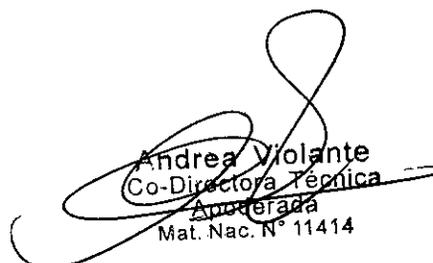
No se recomienda combinar etravirina con tipranavir/ritonavir, debido a una interacción farmacocinética marcada (disminución del 76% del AUC de etravirina) que podría afectar significativamente a la respuesta a etravirina.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que afectan a la exposición de etravirina

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



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
América
Mat. Nac. N° 11414

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

Medicamentos afectados por el uso de etravirina

Etravirina es un inductor débil de la CYP3A4. La administración conjunta de INTELENCE con medicamentos metabolizados principalmente por la CYP3A4, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo que podría reducir o acortar sus efectos terapéuticos. Etravirina es un inhibidor débil de las enzimas CYP2C9 y CYP2C19. Etravirina es también un inhibidor débil de la glucoproteína P. La administración conjunta con medicamentos metabolizados principalmente por las enzimas CYP2C9 o CYP2C19 o transportados por la glucoproteína P, puede elevar las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo que podría aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos o alterar su perfil de reacciones adversas.

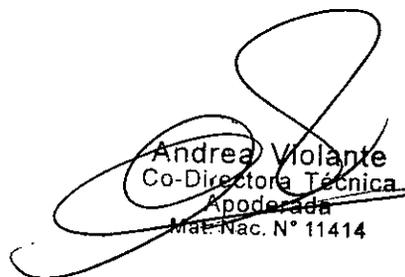
En la tabla 4 se enumeran las interacciones conocidas y teóricas con determinados medicamentos antirretrovirales y de otros tipos.

Tabla de interacciones

En la tabla 4 se enumeran las interacciones entre etravirina y los medicamentos administrados de forma simultánea (el aumento se indica con "↑", la disminución con "↓", la ausencia de cambios con "↔", no realizado con "NR" y el intervalo de confianza con "IC").

Tabla 4: INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por áreas terapéuticas	Efectos en los niveles del fármaco Media por mínimos cuadrados (90% IC; 1,00 = No efecto)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
ANTI-INFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
<i>ITRN</i> (por ejemplo efavirenz, nevirapina, delavirdina, rilpivirina) ¹		
Didanosina 400 mg una vez al día	didanosina AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) didanosina C _{min} NR didanosina C _{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) etravirina AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) etravirina C _{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) etravirina C _{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	No se ha visto efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de didanosina y etravirina. INTELENCE y didanosina se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Tenofovir 300 mg una vez al día	tenofovir AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) tenofovir C _{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) tenofovir C _{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) etravirina AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) etravirina C _{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91)	No se ha visto efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de tenofovir y etravirina. INTELENCE y tenofovir se pueden utilizar sin

	etravirina C _{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) etravirina C _{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	
Saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg dos veces al día	saquinavir AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) saquinavir C _{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) saquinavir C _{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) etravirina AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) etravirina C _{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) etravirina C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE y saquinavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Antagonistas de CCR5		
Maraviroc 300 mg dos veces al día	maraviroc AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) maraviroc C _{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) maraviroc C _{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) etravirina AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) etravirina C _{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) etravirina C _{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17) maraviroc AUC ↑ 3,10* (2,57-3,74) maraviroc C _{min} ↑ 5,27* (4,51-6,15) maraviroc C _{max} ↑ 1,77* (1,20-2,60) * comparado con maraviroc 150 mg dos veces al día	La dosis recomendada de maraviroc combinado con INTELENCE en presencia de inhibidores potentes de la CYP3A (p. ej., IP potenciados) es de 150 mg dos veces al día excepto para fosamprenavir/ritonavir (dosis de maraviroc de 300 mg dos veces al día). No es necesario ajustar la dosis de INTELENCE. Ver también sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Inhibidores de la fusión		
Enfuvirtida 90 mg dos veces al día	etravirina* AUC ↔ ^a etravirina* C _{0h} ↔ ^a Concentraciones de enfuvirtida no estudiadas, no se espera ningún efecto. * basado en análisis de farmacocinética poblacional	No se espera interacción entre INTELENCE y enfuvirtida si se administran juntos.
Inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa		
Raltegravir 400 mg dos veces al día	raltegravir AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) raltegravir C _{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) raltegravir C _{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15) etravirina AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) etravirina C _{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) etravirina C _{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE y raltegravir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina 0,5 mg dosis única	digoxina AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) digoxina C _{min} NR digoxina C _{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	La combinación de INTELENCE y digoxina puede utilizarse sin ajuste de dosis. Se recomienda un seguimiento de las concentraciones de digoxina cuando se administra conjuntamente con INTELENCE.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

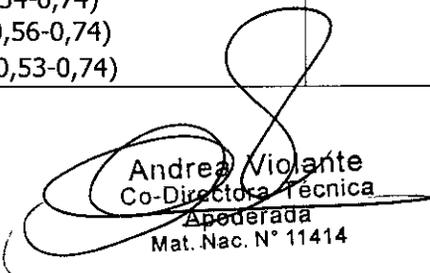


Amiodarona Bepiridilo Disopiramida Flecainida Lidocaina (sistémica) Mexiletina Propafenona Quinidina	No estudiado. Es de esperar que INTELENCE disminuya las concentraciones plasmáticas de estos antiarrítmicos.	Hay que tener precaución y, si es posible, se recomienda un seguimiento de la concentración terapéutica de los antiarrítmicos que se administran conjuntamente con INTELENCE.
ANTIBIÓTICOS		
Azitromicina	No estudiado. Dado que azitromicina se elimina por excreción biliar, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas con INTELENCE.	INTELENCE y azitromicina se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Claritromicina 500 mg dos veces al día	claritromicina AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) claritromicina C _{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) claritromicina C _{max} ↓ 0,66 (0,57-0,77) 14-hidroxi-claritromicina AUC ↑ 1,21 (1,05 -1,39) 14-hidroxi-claritromicina C _{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) 14-hidroxi-claritromicina C _{max} ↑ 1,33 (1,13-1,56) etravirina AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) etravirina C _{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) etravirina C _{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Etravirina redujo la exposición a claritromicina; no obstante, aumentó las concentraciones del metabolito activo, 14- hidroxi-claritromicina. Dado que la actividad de la 14- hidroxi-claritromicina frente al complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) es reducida, la actividad general frente a este patógeno puede resultar alterada; por eso, se debe tener en cuenta alternativas a la claritromicina para el tratamiento de las infecciones por el MAC.
ANTICOAGULANTES		
Warfarina	No estudiado. Es de esperar que INTELENCE aumente las concentraciones plasmáticas de warfarina.	Se recomienda un seguimiento del cociente internacional normalizado cuando se administre warfarina en combinación con INTELENCE.
ANIEPILEPTICOS		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	No estudiado. Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina.	No se recomienda la combinación.
ANTIMALARICOS		
Artemether/ Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosis a 0, 8, 24, 36, 48, y 60 horas	artemether AUC ↓ 38% Artemether C _{min} ↓ 18% Dihydroartemisinina AUC ↓ 15% Dihydroartemisinina C _{min} ↓ 17% Lumefantrina AUC ↓ 13% Lumefantrina C _{min} ↔ Etravirina AUC ↔ Etravirina C _{min} ↔	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 dihydroartemisinina, puede resultar en un decremento en la eficacia antimalárica
ANTIMICÓTICOS		

5987



<p>Fluconazol 200 mg una vez al día por la mañana.</p>	<p>fluconazol AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) fluconazol C_{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) fluconazol C_{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) etravirina AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) etravirina C_{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) etravirina C_{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91)</p>	<p>INTELENCE y fluconazol se pueden utilizar sin ajuste de dosis.</p>
<p>Voriconazol 200 mg dos veces al día</p>	<p>voriconazol AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) voriconazol C_{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) voriconazol C_{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) etravirina AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) etravirina C_{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) etravirina C_{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)</p>	<p>INTELENCE y voriconazol se pueden utilizar sin ajuste de dosis.</p>
<p>Itraconazol Ketoconazol Posaconazol</p>	<p>No estudiado. <u>Posaconazol</u>, un inhibidor potente de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. <u>Itraconazol</u> y <u>ketoconazol</u> son inhibidores potentes y a la vez sustratos de la enzima CYP3A4. El uso sistémico concomitante de itraconazol o ketoconazol e INTELENCE puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. Al mismo tiempo, INTELENCE puede reducir las concentraciones plasmáticas de itraconazol o ketoconazol.</p>	<p>INTELENCE y estos antimicóticos se pueden utilizar sin ajuste de dosis.</p>
<p>ANTIMICOBACTERIANOS</p>		
<p>Rifampicina Rifapentina</p>	<p>No estudiado. Rifampicina y rifapentina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina. INTELENCE debe utilizarse en combinación con un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado. Rifampicina esta contraindicada en combinación con IP potenciados.</p>	<p>No se recomienda la combinación.</p>
<p>Rifabutina 300 mg una vez al día</p>	<p>Con un IP potenciado: No se ha realizado ningún estudio de interacciones. Teniendo en cuenta los datos históricos, se podría esperar una disminución de la exposición de etravirina mientras que se podría esperar un aumento de la exposición de rifabutina y especialmente de la 25-O-desacetil-rifabutina.</p> <p>Sin un IP potenciado (fuera de la indicación recomendada para etravirina): rifabutina AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) rifabutina C_{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) rifabutina C_{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03) 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) 25-O-desacetil-rifabutina C_{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) 25-O-desacetil-rifabutina C_{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00) etravirina AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) etravirina C_{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) etravirina C_{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)</p>	<p>La combinación de INTELENCE con un IP potenciado y rifabutina se debe utilizar con precaución debido al riesgo de disminución de las exposiciones de etravirina y el riesgo de aumento de las exposiciones de rifabutina y 25-O-desacetil-rifabutina. Se recomienda un seguimiento estrecho de la respuesta virológica y de las reacciones adversas asociadas con rifabutina. Por favor, revise la ficha técnica del IP potenciado para ver el ajuste de dosis de rifabutina que se tiene que utilizar.</p>


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

5987



ANTIVIRALES DIRECTOS PARA HEPATITIS C (HCV)		
Ribavirina	No estudiado, pero dado que ribavirina se elimina por vía renal, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas con INTELENCE.	La combinación de INTELENCE y ribavirina se puede utilizar sin ajuste de dosis.
Telaprevir 750 mg cada 8 horas	Telaprevir AUC ↓ 16% Telaprevir C _{min} ↓ 25% Etravirina AUC ↔ Etravirina C _{min} ↔	La combinación de INTELENCE y telaprevir puede ser usada sin ajustes de dosis.
BENZODIAZEPINAS		
Diazepam	No estudiado, etravirina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de diazepam.	Se deben considerar alternativas al diazepam.
CORTICOSTEROIDES		
Dexametasona (sistémica)	No estudiado. Dexametasona puede reducir las concentraciones plasmáticas de etravirina	Dexametasona administrada por vía sistémica se debe utilizar con precaución o se deben considerar alternativas, particularmente en uso crónico.
ANTICONCEPTIVOS ESTROGÉNICOS		
Etinilestradiol 0,035 mg una vez al día Noretindrona 1 mg una vez al día	etinilestradiol AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) etinilestradiol C _{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) etinilestradiol C _{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) noretindrona AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) noretindrona C _{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) noretindrona C _{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) etravirina AUC ↔ ^a etravirina C _{min} ↔ ^a etravirina C _{max} ↔ ^a	La combinación de anticonceptivos con estrógenos y/o progesterona con INTELENCE puede utilizarse sin ajuste de dosis.
PLANTAS MEDICINALES		
Hipérico (hierba de San Juan, <i>Hypericum perforatum</i>)	No estudiado. El hipérico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina.	No se recomienda la combinación.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Atorvastatina 40 mg una vez al día	atorvastatina AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) atorvastatina C _{min} NR atorvastatina C _{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) 2-hidroxi-atorvastatina AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) 2-hidroxi-atorvastatina C _{min} NR 2-hidroxi-atorvastatina C _{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) etravirina AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) etravirina C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) etravirina C _{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	La combinación de INTELENCE y atorvastatina se puede administrar sin ningún ajuste de dosis, sin embargo, la dosis de atorvastatina puede necesitar modificación según la respuesta clínica.
Fluvastatina Lovastatina Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	No estudiado. No se esperan interacciones entre <u>pravastatina</u> e INTELENCE. <u>Lovastatina, rosuvastatina y simvastatina</u> son sustratos de la CYP3A4 y la administración conjunta con INTELENCE puede reducir la concentración plasmática del inhibidor de la HMG-CoA reductasa. <u>Fluvastatina y rosuvastatina</u> son metabolizados por la CYP2C9 y la administración conjunta con INTELENCE puede aumentar la	Puede ser necesario ajustar la dosis de estos inhibidores de la HMG-CoA reductasa.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. N.º. N° 11414

	concentración plasmática del inhibidor de la HMG-CoA reductasa.	
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H₂		
Ranitidina 150 mg dos veces al día	etravirina AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) etravirina C _{min} NR etravirina C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE se puede administrar con antagonistas del receptor H ₂ sin ajuste de dosis.
IMMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	No estudiado. Etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus o tacrolimus.	La administración conjunta con inmunosupresores sistémicos debe hacerse con precaución porque las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus o tacrolimus pueden verse afectadas por la administración conjunta de INTELENCE.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona Rango de dosis individual de 60 mg a 130 mg una vez al día	R(-) metadona AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) R(-) metadona C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) R(-) metadona C _{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) S(+) metadona AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) S(+) metadona C _{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) S(+) metadona C _{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) etravirina AUC ↔ ^a etravirina C _{min} ↔ ^a etravirina C _{max} ↔ ^a	No fue requerido modificar la dosis de metadona en función de la situación clínica durante o después del período de administración conjunta con INTELENCE.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil 50 mg dosis única Vardenafilo Tadalafilo	sildenafil AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) sildenafil C _{min} NR sildenafil C _{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) N-desmetil-sildenafil AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) N-desmetil-sildenafil C _{min} NR N-desmetil-sildenafil C _{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Puede ser necesario ajustar la dosis de los inhibidores de la PDE-5 si se administran junto con INTELENCE para conseguir el efecto clínico deseado.
INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA		
Clopidogrel	Los datos <i>in vitro</i> muestran las propiedades inhibitorias de etravirina sobre el CYP2C19. Por tanto, es posible que etravirina pueda inhibir el metabolismo de clopidogrel a su metabolito activo debido a la inhibición <i>in vivo</i> del CYP2C19. No se ha demostrado la relevancia clínica de esta interacción.	Como precaución, se recomienda desaconsejar el uso concomitante de etravirina y clopidogrel.
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol 40 mg una vez al día	etravirina AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) etravirina C _{min} NR etravirina C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	Se puede administrar INTELENCE con inhibidores de la bomba de protones sin ajuste de dosis.
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)		
Paroxetina 20 mg una vez al día	paroxetina AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) paroxetina C _{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) paroxetina C _{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) etravirina AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) etravirina C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17)	INTELENCE se puede administrar con paroxetina sin ajuste de dosis.



etravirina C _{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)
--

^a Comparación basado en un control histórico

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

Se desconoce si la etravirina se excreta en la leche materna. Como recomendación general, con el fin de evitar la transmisión vertical del VIH (transmisión de madre a hijo), se recomienda siempre supresión de lactancia materna a todas las madres infectadas por el VIH .

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de INTELENCE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se han notificado reacciones adversas, como somnolencia y vértigo en pacientes

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

tratados con INTELENCE, con frecuencia similar a placebo (ver REACCIONES ADVERSAS). No hay indicios de que INTELENCE pueda alterar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas, pero hay que tener en cuenta el perfil de reacciones adversas del medicamento.



REACCIONES ADVERSAS

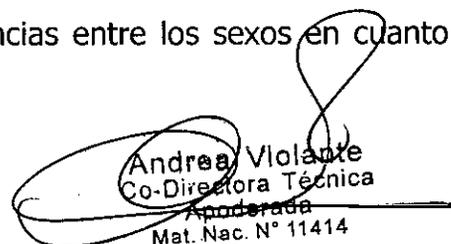
Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

La incidencia de exantema en el grupo de INTELENCE fue mayor en las mujeres que en los hombres, en los ensayos DUET (erupción cutánea \geq 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 y precauciones). No hubo diferencias entre los sexos en cuanto a la gravedad o la


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

suspensión del tratamiento para el exantema. Los datos clínicos son limitados y no se puede descartar un aumento del riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de reacción cutánea asociada a los INNTR [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].



Listado tabulado de reacciones adversas

En la tabla 5 se resumen las RAM de intensidad moderada o mayor (grado ≥ 2) notificadas en los pacientes tratados con INTELENCE (tratamiento de base está indicado como "TB"). Las alteraciones analíticas que se consideran RAM se incluyen en un párrafo a continuación de la tabla 6. Las reacciones adversas se enumeran por clasificación por órganos y sistemas y por la frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas raras y muy raras no pueden ser detectadas basado en el número de pacientes incluidos en los ensayos DUET.

Tabla 5: Ensayos DUET-1 y DUET-2		
Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Categoría de frecuencia	RAM (INTELENCE + TB en comparación con placebo + TB)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	frecuentes	trombocitopenia (1,3% y 1,5%), anemia (4,0% y 3,8%)
Trastornos del sistema Inmunológico	poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune (0,2% y 0,3%), hipersensibilidad al medicamento (0,8% y 1,2%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	frecuentes	diabetes mellitus (1,3% y 0,2%), hiperglucemia (1,5% y 0,7%), hipercolesterolemia (4,3% y 3,6%), hipertrigliceridemia (6,3% y 4,3%), hiperlipidemia (2,5% y 1,3%)
	poco frecuentes	anorexia (0,8% y 1,5%), dislipidemia (0,8% y 0,3%)
Trastornos psiquiátricos	frecuentes	ansiedad (1,7% y 2,6%), insomnio (2,7% y 2,8%)
	poco frecuentes	estado de confusión (0,2% y 0,2%), desorientación (0,2% y 0,3%), pesadillas (0,2% y 0,2%), trastornos del sueño (0,5% y 0,5%), nerviosismo (0,2% y 0,3%), sueños anómalos (0,2% y 0,2%)
Trastornos del sistema Nervioso	frecuentes	neuropatía periférica (3,8% y 2,0%), cefalea (3,0% y 4,5%)
	poco frecuentes	convulsión (0,5% y 0,7%), síncope (0,3% y 0,3%), amnesia (0,3% y 0,5%), temblor (0,2% y 0,3%), somnolencia (0,7% y 0,5%), parestesia (0,7% y 0,7%), hipoestesia (0,5% y 0,2%), hipersomnio (0,2% y 0%), trastorno de atención (0,2% y 0,2%)
Trastornos oculares	poco frecuente	visión borrosa (0,7% y 0%)

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



Trastornos del oído y del laberinto	poco frecuente	vértigo (0,2% y 0,5%)
Trastornos cardiacos	frecuente	infarto de miocardio (1,3% y 0,3%)
	poco frecuentes	fibrilación auricular (0,2% y 0,2%), angina de pecho (0,5% y 0,3%)
Trastornos vasculares	frecuente	hipertensión (3,2% y 2,5%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	poco frecuentes	broncoespasmo (0,2% y 0%), disnea de esfuerzo (0,5% y 0,5%)
Trastornos Gastrointestinales	frecuentes	enfermedad por reflujo gastroesofágico (1,8% y 1,0%), diarrea (7,0% y 11,3%), vómitos (2,8% y 2,8%), náuseas (5,2% y 4,8%), dolor abdominal (3,5% y 3,1%), flatulencia (1,5% y 1,0%), gastritis (1,5% y 1,0%)
	poco frecuentes	pancreatitis (0,7% y 0,3%), hematemesis (0,2% y 0%), estomatitis (0,2% y 0,2%), estreñimiento (0,3% y 0,5%), distensión abdominal (0,7% y 1,0%), sequedad de boca (0,3% y 0%), arcadas (0,2% y 0%)
Trastornos hepatobiliares	poco frecuentes	hepatitis (0,2% y 0,3%), esteatosis hepática (0,3% y 0%), hepatitis citolítica (0,3% y 0%), hepatomegalia (0,5% y 0,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuente	exantema (10,0% y 3,5%)
	frecuentes	lipohipertrofia (1,0% y 0,3%), sudoración nocturna (1,0% y 1,0%)
	poco frecuentes	hinchazón facial (0,3% y 0%), hiperhidrosis (0,5% y 0,2%), prurito (0,7% y 0,5%), sequedad de la piel (0,3% y 0,2%)
Trastornos renales y urinarios	frecuente	insuficiencia renal (2,7% y 2,0%)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	poco frecuente	ginecomastia (0,2% y 0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuente	cansancio (3,5% y 4,6%)
	poco frecuente	lentitud (0,2% y 0%)

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

Alteraciones analíticas

Las alteraciones analíticas (de grado 3 ó 4) observadas durante el tratamiento que se consideraron RAM y que se notificaron en $\geq 2\%$ de los pacientes del grupo de INTELENCE con respecto al

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mesa de Entradas N° 11414

5987

grupo placebo fueron, respectivamente, elevación de la amilasa (8,9% y 9,4%), creatinina (2,0% y 1,7%), lipasa (3,4% y 2,6%), colesterol total (8,1% y 5,3%), lipoproteínas de baja densidad (LDL) (7,2% y 6,6%), triglicéridos (9,2% y 5,8%), glucosa (3,5% y 2,4%), alanina aminotransferasa (ALT) (3,7% y 2,0%) y aspartato aminotransferasa (AST) (3,2% y 2,0%), reducción de la cifra de neutrófilos (5,0% y 7,4%) y recuento de leucocitos (2,0% y 4,3%).



Descripción de algunas reacciones adversas

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 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

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 enfermedad de Graves también han sido reportados en el contexto del síndrome de Reconstitución Inmune [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

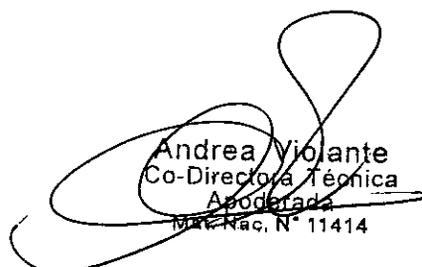
Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis particularmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad de VIH avanzada o largo tiempo de exposición a terapia antirretroviral combinada. No se conoce la frecuencia de esto [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de INTELENCE en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Otras poblaciones especiales


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

5987



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

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

Reacciones adversas notificadas tras la comercialización de INTELENCE

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

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un antídoto específico para la sobredosis con INTELENCE. 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.

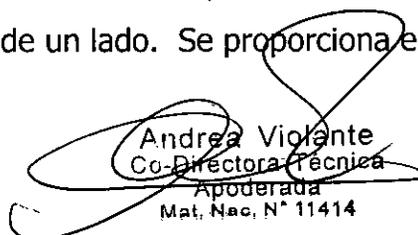
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

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

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

PRESENTACIÓN

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


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aptoderada
Mat. Nac. N° 11414

60 comprimidos.

5987



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

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.574

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

Director Técnico: Miguel A. Larroca

Fecha de última revisión:



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



ANEXO IV

5 98 7

Prospecto: Información para el Paciente
INTELENCE 200 mg
Etravirina
comprimidos



Industria Italiana

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

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

Contenido del prospecto

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

1. QUÉ ES INTELENCE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es INTELENCE?

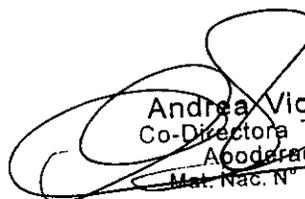
INTELENCE es un medicamento que se emplea en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). INTELENCE pertenece a un grupo de medicamentos contra el VIH llamados inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa (INNTRs).

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

Para qué se utiliza?

INTELENCE se utiliza para tratar a adultos y niños de 6 años de edad y mayores infectados por el VIH y que ya han utilizado otros medicamentos contra el VIH. INTELENCE puede ser utilizado por pacientes infectados por el VIH que sean resistentes a otros INNTRs.

INTELENCE debe ser utilizado en combinación con otros medicamentos contra el VIH. Su médico le explicará la combinación de medicamentos más conveniente para usted.


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 11414

5987



2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR INTELENCE

INTELENCE debe ser utilizado en combinación con otros medicamentos contra el VIH. Por ello es importante que usted lea atentamente los prospectos que acompañan a estos medicamentos. Si tiene alguna duda acerca de los medicamentos prescritos, consulte a su médico o farmacéutico.

No tome INTELENCE

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

Tenga especial cuidado con INTELENCE

INTELENCE no cura la infección por el VIH. Forma parte de un tratamiento que reduce la cantidad de virus en la sangre. INTELENCE no reduce el riesgo de transmitir la infección por VIH a otras personas por contacto sexual o por contaminación con la sangre. Por eso, debe seguir adoptando las precauciones adecuadas (preservativos u otro método de barrera) para disminuir las posibilidades de contacto sexual con líquidos corporales como el semen, las secreciones vaginales o la sangre.

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

INTELENCE no se utiliza en niños menores de 6 años de edad porque aún no ha sido suficientemente estudiado en estos pacientes.

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

Informe a su médico sobre su situación

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

- Informe a su médico si presenta una **erupción**. Cuando se produce una erupción, suele aparecer poco después de empezar el tratamiento contra el VIH con INTELENCE y suele desaparecer en una o dos semanas, aunque continúe tomando el medicamento. Ocasionalmente una erupción puede volverse severa o potencialmente mortal. Por favor, contacte con su médico inmediatamente si desarrolla una erupción. Su médico le aconsejará sobre cómo tratar los síntomas y le indicará si debe interrumpir el tratamiento con INTELENCE.

- Informe a su médico si tiene o ha tenido **problemas de hígado**, incluidas las hepatitis B y/o C. Su médico puede evaluar la gravedad de su trastorno hepático antes de decidir si puede utilizar INTELENCE.

- Informe a su médico si aprecia algún **cambio de la forma del cuerpo o de la grasa corporal**. Si toma una combinación de medicamentos contra el VIH, es posible que la grasa corporal aumente, disminuya o se redistribuya.

- Informe a su médico inmediatamente si observa algún **síntoma de infecciones**. En algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y antecedentes de infecciones

Andrea Molante
Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

oportunistas, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación debidos a infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, que le permite combatir las infecciones que puedan haber aunque no hayan dado síntomas evidentes.

Toma de INTELENCE con otros medicamentos

INTELENCE puede interactuar con otros medicamentos. Informe a su médico si está tomando, o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluyendo medicamentos obtenidos sin receta.

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

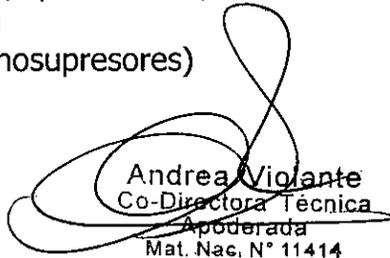
No se recomienda combinar INTELENCE con ninguno de los siguientes medicamentos:

- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para evitar las convulsiones)
 - rifampicina y rifapentina (medicamentos para tratar ciertas infecciones, como la tuberculosis).
 - productos que contienen hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (un producto de herbolario que se emplea para la depresión).
- Si está tomando alguno de los productos citados, consulte a su médico.

Los efectos de INTELENCE o de otros medicamentos pueden resultar afectados si toma INTELENCE junto con cualquiera de los siguientes medicamentos.

Informe a su médico si toma:

- amiodarona, bepridilo, digoxina, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, propafenona y quinidina (medicamentos para tratar determinados trastornos cardíacos, p. ej., alteraciones de los latidos cardíacos)
- warfarina (un medicamento para reducir la coagulación de la sangre). Su médico le hará análisis de sangre.
- itraconazol, ketoconazol o posaconazol (medicamentos para tratar las infecciones por hongos)
- claritromicina (un antibiótico)
- artemeter/lumefantrina (un medicamento para tratar la malaria)
- rifabutin (medicamentos para tratar algunas infecciones como tuberculosis)
- diazepam (medicamento para tratar los problemas para dormir y/o la ansiedad)
- dexametasona (un corticosteroide que se emplea para tratar diversos trastornos, como la inflamación y las reacciones alérgicas)
- atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatin, rosuvastatina o simvastatina (medicamentos que reducen el colesterol)
- ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (inmunosupresores)


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

- sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo (medicamentos para tratar la disfunción eréctil y/o la hipertensión arterial pulmonar)
- clopidogrel (un medicamento para evitar la formación de coágulos sanguíneos).

Tomar INTELENCE con alimentos y bebidas

Es importante que tome INTELENCE después de las comidas. Si toma INTELENCE con el estómago vacío, sólo se absorbe la mitad de la cantidad de INTELENCE. Siga las instrucciones de su médico sobre el tipo de comida que debe tomar con INTELENCE.

Trague los comprimidos de INTELENCE enteros con un vaso de agua. Si no puede tragar los comprimidos de INTELENCE enteros, puede colocar los comprimidos en agua. Por favor siga las instrucciones en sección 3 Cómo tomar INTELENCE.

Embarazo y lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de INTELENCE en la habilidad de conducción y uso de máquinas. Sin embargo, debe tener en cuenta los posibles efectos adversos de INTELENCE antes de considerar manejar o usar máquinas.

3. CÓMO TOMAR INTELENCE

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

Instrucciones para su uso adecuado en adultos

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

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

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

Instrucciones para tomar INTELENCE para todos los pacientes

Es importante que tome INTELENCE después de las comidas. Si toma INTELENCE con el estómago vacío, sólo se absorbe la mitad de la cantidad de INTELENCE. Siga las instrucciones de su médico sobre el tipo de comida que debe tomar con INTELENCE.

Trague el/los comprimido/s de INTELENCE enteros con un vaso de agua. No mastique el/los comprimido/s.

- Si no puede tragar el/los comprimido/s de INTELENCE entero/s, podrá hacer lo siguiente:
 - coloque el/los comprimido/s en 5 ml (1 cucharada de té) de agua, o al menos una cantidad de líquido suficiente para cubrir el medicamento,
 - agite bien hasta que el agua tenga aspecto lechoso,


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

- si lo desea, puede añadir más agua o bien, jugo de naranja o leche (no ponga los comprimidos en jugo de naranja o leche sin añadir primero agua),
- bébaselo inmediatamente,
- enjuague el vaso varias veces con agua, jugo de naranja, o leche y bébase todo el contenido cada vez para asegurarse de que se toma toda la dosis.
- No utilice agua caliente (> 40°C) o bebidas gaseosas cuando tome el/los comprimido/s de INTELENCE.

Retirada del tapón a prueba de niños

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

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

Si toma más INTELENCE del que debe

Contacte inmediatamente a su médico o a su farmacéutico.

Si olvidó tomar INTELENCE

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

No deje de tomar INTELENCE sin hablar antes con su médico

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

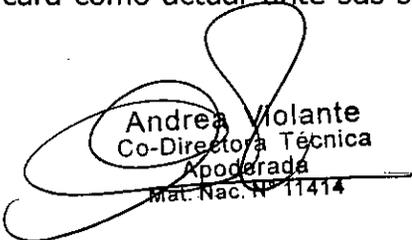
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

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

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



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

5987



Efectos adversos frecuentes (pueden afectar de 1 a 10 personas en 100)

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

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar 1 a 10 personas en 1000)

- dolor/presión en pecho, irregularidad del ritmo cardíaco
- pérdida de sensibilidad cutánea, somnolencia, convulsiones, pérdida de memoria, desmayo, trastornos de atención, temblor
- visión borrosa, mareo
- dificultad para respirar
- distensión del abdomen, inflamación del páncreas (pancreatitis), constipación, sequedad de boca, vómitos de sangre, arcadas, inflamación de la boca
- picor, sudoración excesiva, sequedad de piel, hinchazón de la cara y/o de la garganta;
- disminución del apetito
- lentitud
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad), síntomas de infección (por ejemplo aumento de los ganglios linfáticos y fiebre);
- problemas hepáticos como inflamación del hígado (hepatitis);
- hinchazón de las mamas en los varones;
- trastornos del sueño, sueños anómalos, confusión, desorientación, nerviosismo;
- cambios corporales asociados a la redistribución de la grasa.

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

- reacciones de hipersensibilidad graves caracterizadas por erupción acompañada de fiebre e inflamación orgánica como por ejemplo hepatitis.
- dolor muscular, sensibilidad o debilidad. Estos trastornos musculares pueden ser serios.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º N° 11414

5987



5. CONSERVACIÓN DE INTELENCE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja de cartón y en el frasco después de Venc. o Exp. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Los comprimidos de INTELENCE deben conservarse en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. El frasco contiene 3 bolsitas (desecantes) para mantener secos los comprimidos. Estas bolsas deben mantenerse siempre en el frasco y no deben ingerirse.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de INTELENCE

- El principio activo es etravirina. Cada comprimido de INTELENCE contiene 200 mg de etravirina.

- Los demás componentes son hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento se presenta en forma de comprimido de color blanco a blanquecino, biconvexo, oblongo con la indicación "T200" grabada en un lado.

Frasco de plástico con 60 comprimidos y 3 bolsas para mantener secos los comprimidos.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

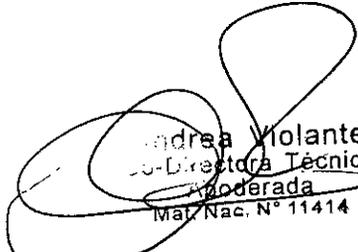
"Este producto está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes"

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

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
Director Técnico: Miguel A. Larroca

Fecha de última revisión:


Andrea Violante
Sub-Directora Técnica
Moderada
Mat. Nac. N° 11414

5987



Prospecto: Información para el Paciente
INTELENCE 200 mg
Etravirina
comprimidos

Industria Italiana

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

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

Contenido del prospecto

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

1. QUÉ ES INTELENCE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es INTELENCE?

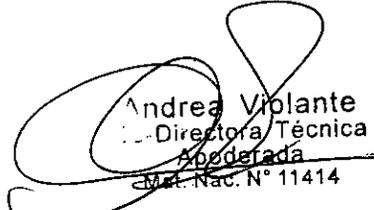
INTELENCE es un medicamento que se emplea en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). INTELENCE pertenece a un grupo de medicamentos contra el VIH llamados inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa (INNTRs).

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

Para qué se utiliza?

INTELENCE se utiliza para tratar a adultos y niños de 6 años de edad y mayores infectados por el VIH y que ya han utilizado otros medicamentos contra el VIH. INTELENCE puede ser utilizado por pacientes infectados por el VIH que sean resistentes a otros INNTRs.

INTELENCE debe ser utilizado en combinación con otros medicamentos contra el VIH. Su médico le explicará la combinación de medicamentos más conveniente para usted.


Andrea Violante
Directora Técnica
Apodada
Mét. Nac. N° 11414

5987



2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR INTELENCE

INTELENCE debe ser utilizado en combinación con otros medicamentos contra el VIH. Por ello es importante que usted lea atentamente los prospectos que acompañan a estos medicamentos. Si tiene alguna duda acerca de los medicamentos prescriptos, consulte a su médico o farmacéutico.

No tome INTELENCE

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

Tenga especial cuidado con INTELENCE

INTELENCE no cura la infección por el VIH. Forma parte de un tratamiento que reduce la cantidad de virus en la sangre. INTELENCE no reduce el riesgo de transmitir la infección por VIH a otras personas por contacto sexual o por contaminación con la sangre. Por eso, debe seguir adoptando las precauciones adecuadas (preservativos u otro método de barrera) para disminuir las posibilidades de contacto sexual con líquidos corporales como el semen, las secreciones vaginales o la sangre.

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

INTELENCE no se utiliza en niños menores de 6 años de edad porque aún no ha sido suficientemente estudiado en estos pacientes.

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

Informe a su médico sobre su situación

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

- Informe a su médico si presenta una **erupción**. Cuando se produce una erupción, suele aparecer poco después de empezar el tratamiento contra el VIH con INTELENCE y suele desaparecer en una o dos semanas, aunque continúe tomando el medicamento. Ocasionalmente una erupción puede volverse severa o potencialmente mortal. Por favor, contacte con su médico inmediatamente si desarrolla una erupción. Su médico le aconsejará sobre cómo tratar los síntomas y le indicará si debe interrumpir el tratamiento con INTELENCE.

- Informe a su médico si tiene o ha tenido **problemas de hígado**, incluidas las hepatitis B y/o C. Su médico puede evaluar la gravedad de su trastorno hepático antes de decidir si puede utilizar INTELENCE.

- Informe a su médico si aprecia algún **cambio de la forma del cuerpo o de la grasa corporal**. Si toma una combinación de medicamentos contra el VIH, es posible que la grasa corporal aumente, disminuya o se redistribuya.

- Informe a su médico inmediatamente si observa algún **síntoma de infecciones**. En algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y antecedentes de infecciones

5987

oportunistas, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación debidos a infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, que le permite combatir las infecciones que puedan haber aunque no hayan dado síntomas evidentes.



Toma de INTELENCE con otros medicamentos

INTELENCE puede interactuar con otros medicamentos. Informe a su médico si está tomando, o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluyendo medicamentos obtenidos sin receta.

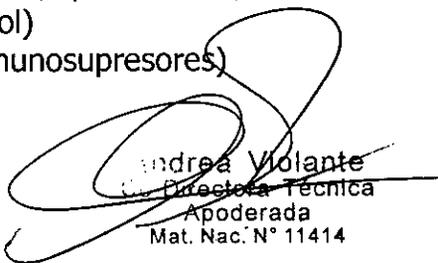
En la mayoría de los casos, INTELENCE se puede combinar con medicamentos contra el VIH que pertenecen a otro grupo. Sin embargo, hay algunas combinaciones que no se recomiendan. En otros casos puede ser necesario aumentar el seguimiento y/o modificar la dosis del medicamento. Por eso, siempre debe informar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

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

- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para evitar las convulsiones)
 - rifampicina y rifapentina (medicamentos para tratar ciertas infecciones, como la tuberculosis).
 - productos que contienen hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (un producto de herbolario que se emplea para la depresión).
- Si está tomando alguno de los productos citados, consulte a su médico.

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

- amiodarona, bepridilo, digoxina, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, propafenona y quinidina (medicamentos para tratar determinados trastornos cardíacos, p. ej., alteraciones de los latidos cardíacos)
- warfarina (un medicamento para reducir la coagulación de la sangre). Su médico le hará análisis de sangre.
- itraconazol, ketoconazol o posaconazol (medicamentos para tratar las infecciones por hongos)
- claritromicina (un antibiótico)
- artemeter/lumefantrina (un medicamento para tratar la malaria)
- rifabutin (medicamentos para tratar algunas infecciones como tuberculosis)
- diazepam (medicamento para tratar los problemas para dormir y/o la ansiedad)
- dexametasona (un corticosteroide que se emplea para tratar diversos trastornos, como la inflamación y las reacciones alérgicas)
- atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatin, rosuvastatina o simvastatina (medicamentos que reducen el colesterol)
- ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (inmunosupresores)


Andrea Violante
Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



- sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo (medicamentos para tratar la disfunción eréctil y/o la hipertensión arterial pulmonar)
- clopidogrel (un medicamento para evitar la formación de coágulos sanguíneos).

Tomar INTELENCE con alimentos y bebidas

Es importante que tome INTELENCE después de las comidas. Si toma INTELENCE con el estómago vacío, sólo se absorbe la mitad de la cantidad de INTELENCE. Siga las instrucciones de su médico sobre el tipo de comida que debe tomar con INTELENCE.

Trague los comprimidos de INTELENCE enteros con un vaso de agua. Si no puede tragar los comprimidos de INTELENCE enteros, puede colocar los comprimidos en agua. Por favor siga las instrucciones en sección 3 Cómo tomar INTELENCE.

Embarazo y lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de INTELENCE en la habilidad de conducción y uso de máquinas. Sin embargo, debe tener en cuenta los posibles efectos adversos de INTELENCE antes de considerar manejar o usar máquinas.

3. CÓMO TOMAR INTELENCE

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

Instrucciones para su uso adecuado en adultos

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

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

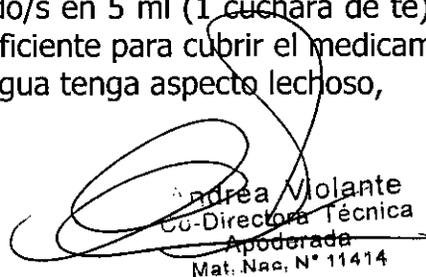
Tome un comprimido de 200 mg de INTELENCE por la noche después de una comida.

Instrucciones para tomar INTELENCE para todos los pacientes

Es importante que tome INTELENCE después de las comidas. Si toma INTELENCE con el estómago vacío, sólo se absorbe la mitad de la cantidad de INTELENCE. Siga las instrucciones de su médico sobre el tipo de comida que debe tomar con INTELENCE.

Trague el/los comprimido/s de INTELENCE enteros con un vaso de agua. No mastique el/los comprimido/s.

- Si no puede tragar el/los comprimido/s de INTELENCE entero/s, podrá hacer lo siguiente:
 - coloque el/los comprimido/s en 5 ml (1 cucharada de té) de agua, o al menos una cantidad de líquido suficiente para cubrir el medicamento,
 - agite bien hasta que el agua tenga aspecto lechoso,


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

5987



- si lo desea, puede añadir más agua o bien, jugo de naranja o leche (no ponga los comprimidos en jugo de naranja o leche sin añadir primero agua),
- bébaselo inmediatamente,
- enjuague el vaso varias veces con agua, jugo de naranja, o leche y bébase todo el contenido cada vez para asegurarse de que se toma toda la dosis.
- No utilice agua caliente (> 40°C) o bebidas gaseosas cuando tome el/los comprimido/s de INTELENCE.

Retirada del tapón a prueba de niños

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

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

Si toma más INTELENCE del que debe

Contacte inmediatamente a su médico o a su farmacéutico.

Si olvidó tomar INTELENCE

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

No deje de tomar INTELENCE sin hablar antes con su médico

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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

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

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


Andrea Viojante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 11414

5987



Efectos adversos frecuentes (pueden afectar de 1 a 10 personas en 100)

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

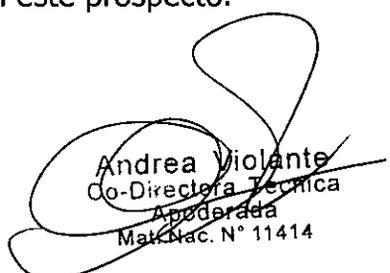
Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar 1 a 10 personas en 1000)

- dolor/presión en pecho, irregularidad del ritmo cardíaco
- pérdida de sensibilidad cutánea, somnolencia, convulsiones, pérdida de memoria, desmayo, trastornos de atención, temblor
- visión borrosa, mareo
- dificultad para respirar
- distensión del abdomen, inflamación del páncreas (pancreatitis), constipación, sequedad de boca, vómitos de sangre, arcadas, inflamación de la boca
- picor, sudoración excesiva, sequedad de piel, hinchazón de la cara y/o de la garganta;
- disminución del apetito
- lentitud
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad), síntomas de infección (por ejemplo aumento de los ganglios linfáticos y fiebre);
- problemas hepáticos como inflamación del hígado (hepatitis);
- hinchazón de las mamas en los varones;
- trastornos del sueño, sueños anómalos, confusión, desorientación, nerviosismo;
- cambios corporales asociados a la redistribución de la grasa.

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

- reacciones de hipersensibilidad graves caracterizadas por erupción acompañada de fiebre e inflamación orgánica como por ejemplo hepatitis.
- dolor muscular, sensibilidad o debilidad. Estos trastornos musculares pueden ser serios.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aptoderada
Mat.Nac. N° 11414



5. CONSERVACIÓN DE INTELENCE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños. No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja de cartón y en el frasco después de Venc. o Exp. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Los comprimidos de INTELENCE deben conservarse en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. El frasco contiene 3 bolsitas (desecantes) para mantener secos los comprimidos. Estas bolsas deben mantenerse siempre en el frasco y no deben ingerirse.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de INTELENCE

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

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento se presenta en forma de comprimido de color blanco a blanquecino, biconvexo, oblongo con la indicación "T200" grabada en un lado.

Frasco de plástico con 60 comprimidos y 3 bolsas para mantener secos los comprimidos.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.574

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

Director Técnico: Miguel A. Larroca

Fecha de última revisión:


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

SABATINI

Janssen Cilag Farmacéutica S.A.

Mendoza 1259
(C1428DJG) C.A.B.A.
Tel: 4789-7200
Fax: 4784-4022



Buenos Aires, 22 de Agosto de 2013

Sr. Interventor de la
A.N.M.A.T.
Dr. Carlos Chiale
S / D

Ref.: **Para agregar al exp 1-47-3608/13-9**
Registro de Nueva concentración -
Intelence (Etravirina) - Cert. N°54.574

De nuestra consideración:

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. con domicilio en la calle Mendoza 1259, Buenos Aires, se dirige al Ud a fin de declarar que nos comprometemos a dar cumplimiento a lo solicitado por la disposición 1918/2013 para la designación de Intelence como producto de referencia.

Sin otro particular, los saludamos muy atentamente.

A handwritten signature in black ink, appearing to be "A. Violante", written in a cursive style.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

**INFORME EVALUACIÓN PROSPECTO DE UNA ESPECIALIDAD
MEDICINAL**



MOTIVO: Modificación de prospecto de un producto ya aprobado
NCC: nueva concentración X

Control de Cambios **NO**

Número de Certificado: **54574**

Nombre Comercial: **INTELENCE**

Nombre genérico/s o DCI: **ETRAVIRINA**

Forma/s Farmacéutica:

- **Comprimidos X**
- Cápsulas:
- Solución oral
- Suspensión oral
- Jarabe
- Inyectable Liofilizado IM EV
- Parches
- Colirio
- Gotas óticas
- Gotas Nasaes
- Crema
- Gel
- Aerosol
- Inhalador de polvo seco
- Otros

Concentración: **ETRAVIRINA 100 y la nueva concentración de ETRAVIRINA 200 MG**

Contenido por unidad de forma farmacéutica: **Envases conteniendo 60 comprimidos**

Presentación: **Envases conteniendo 60 comprimidos**

Industria o países donde se elabora (1) y se hacen los acondicionamientos primario (2) y secundario (3): **ITALIA** (sin discriminar acondicionamiento)

País de Procedencia: **No figura en el formulario 1.2.3**

Condición de venta: VL VBR **VBRArchivada** VBR Oficial

Listas E I, II, III o Ps II, III o IV **No corresponde.**

Laboratorio titular del Registro: **JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA**

Producto: **innovador X** similar otro

Origen: Biológico Biotecnológico **Sintético**

Justificación de la solicitud de cambio de prospecto

solicitud de ANMAT Por qué?

solicitud del Laboratorio X Por qué? **NCC**

Bibliografía de sustento del cambio: Vademecum país año

- FDA EMA MHRA
- Periodic Safety Update Report (PSUR)
- **Otros: Certificado de EMA, Evidencia de consumo de EEUU**