



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

DISPOSICIÓN N° 7933

BUENOS AIRES, 29 SEP 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004302-14-9 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 la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada INTELENCE / ETRAVIRINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ETRAVIRINA 100 mg - 200 mg, aprobada por Certificado N° 54.574.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

DISPOSICIÓN Nº **7933**

Que a fojas 573 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada INTELENCE / ETRAVIRINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ETRAVIRINA 100 mg - 200 mg, aprobada por Certificado Nº 54.574 y Disposición Nº 3642/08, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 419 a 520.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3642/08 los prospectos autorizados por las fojas 419 a 452 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

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



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

DISPOSICIÓN N° **7933**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.574 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004302-14-9

DISPOSICIÓN N° **7933**

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7933** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.574 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: INTELENCE / ETRAVIRINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ETRAVIRINA 100 mg - 200 mg.

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 5987/13.	Prospectos de fs. 419 a 520, corresponde desglosar de fs. 419 a 452.

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

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



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

Autorización N° 54.574 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de..... **29 SEP 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-004302-14-9

DISPOSICIÓN N° 17.953

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

INTELENCE

ETRAVIRINA

Comprimidos

29 SEP 2015

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 100 mg contiene:

Etravirina 100 mg

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

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).

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º 11774



Esta indicación se basa en los análisis realizados en la semana 48 de 2 ensayos de fase III.10 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.

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 virales del VIH-1 resistentes a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa y/o a los inhibidores de la proteasa. Además, la

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

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 y seguridad

Pacientes adultos previamente tratados

Ensayos pivotaes

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



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

similar de INTELENCE. Los siguientes resultados son los datos agrupados obtenidos de los dos ensayos.

Características de los ensayos

- Diseño: aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo.
- Tratamiento: INTELENCE comparado con placebo, añadidos a un tratamiento de base con darunavir/ritonavir (DRV/r), 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 (%)			

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Min. Nac. N. y H.

As

General			20,9% (15,3%;26,4%) ^d
ENF <i>de novo</i>	363 (60,6%)	240 (39,7%)	12,8%
ENF <i>no de novo</i>	109 (71,2%)	93 (58,5%)	(2,3%;23,2%) ^f
	254 (57,0%)	147 (33,0%)	23,9%
			(17,6%;30,3%) ^f
ARN VIH-1 <400 copias/ml ^a n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%) ^d
Variación media del log ₁₀ ARN VIH- 1 respecto al valor basal (log ₁₀ copias/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c
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%) ^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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Mesa de Entradas
Mesa No. 12414

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).

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+ ($\times 10^6/l$)		
<50	45,1%	21,5%
≥ 50 y <200	65,4%	47,6%
≥ 200 y <350	73,9%	52,0%
≥ 350	72,4%	50,8%

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

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º N° 11424

	ENF reutilizado o no utilizado	ENF de novo
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.

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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
C.I. No. 11414

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).

Población pediátrica

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

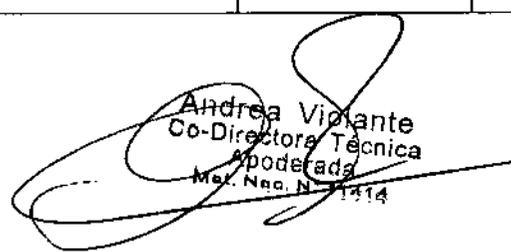
El estudio PIANO es un ensayo Fase II de un solo brazo que evaluó la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad, y eficacia de INTELENCE en 101 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales de entre 6 y 18 años de edad y con un peso de al menos 16 kg. El ensayo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

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

Tabla 4: Respuesta virológica (ITT - TLOVR), cambio desde el basal a la semana 24, en la carga viral como log₁₀ de (NC = F), en porcentaje y en recuento de CD4 (NC = F), en el estudio TMC125-C213 y en el conjunto de los estudios DUET

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

J


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mex. No. N° 1414

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

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

En la semana 48, el 53,5% de todos los pacientes pediátricos presentaron una carga viral indetectable confirmada (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) de acuerdo al algoritmo TLOVR. La proporción de pacientes con ARN del VIH-1 < 400 copias/ml fue de 63,4%. El cambio medio de la carga viral en plasma desde el momento basal a la semana 48 fue de $-1,53 \log_{10}$ copias/ml y el incremento medio en el recuento de CD4 desde el momento basal fue de 156×10^6 células/l.

Propiedades Farmacocinéticas

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

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*.

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

La distribución de etravirina en otros sitios diferentes del plasma (por ejemplo, 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 la etravirina fue de 30-40 horas aproximadamente.

Poblaciones Especiales

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

La farmacocinética de etravirina en 101 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados de entre 6 y 18 años de edad y con un peso de al menos 16 kg, mostró que las dosis administradas en función del peso tuvieron una exposición a etravirina comparable a la de los adultos que recibieron INTELENCE 200 mg dos veces al día (ver secciones Posología y forma de administración y Propiedades Farmacocinéticas) cuando se administraba a la dosis correspondiente de acuerdo a la pauta de 5,2 mg/kg dos veces al día. La farmacocinética poblacional estimada para el AUC_{12h} y C_{0h} de etravirina están resumidos en la siguiente tabla.

Tabla 5: Farmacocinética poblacional estimada para etravirina (todas las dosis combinadas) en el tratamiento de pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados de entre 6 y 18 años de edad (análisis del estudio PIANO a la semana 48)

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aptoderada
Mat. Doc. N° 11444

Población pediátrica (menores de 6 años de edad)

La farmacocinética de etravirina en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad se encuentra en fase de investigación. Aún no se dispone de datos suficientes para recomendar una dosis en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad o con menos de 16 kg de peso (ver sección Posología y forma de administración).

Pacientes de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional 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 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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Reg. N.º 1111

recomienda (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS PRECAUCIONES).

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

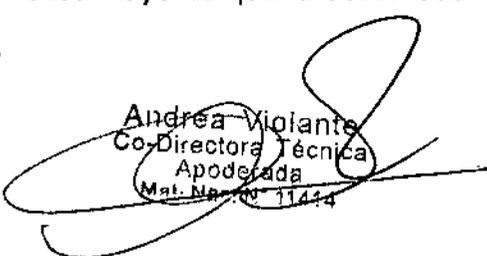
El análisis de la farmacocinética poblacional de los ensayos DUET-1 y DUET-2 demostró una disminución de la depuración (posiblemente dando lugar al aumento de la exposición y a la alteración del perfil de seguridad) de la etravirina en sujetos infectados con VIH-1 con co-infección con el virus de la 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).



Andrea Vigilante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. No. 11444

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 o dos comprimidos de 100 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 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 (menores de 6 años de edad)

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11174



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

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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mol. N.º. N° 1144

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.

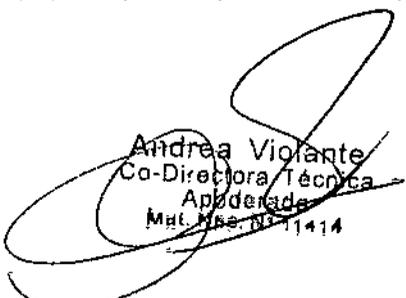
Reacciones Cutáneas Severas y de hipersensibilidad graves

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.

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 INTR. Se debe tener precaución en estos pacientes, especialmente en caso de antecedentes de reacción cutánea grave a fármacos.



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

7.0 3 3

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].

Pacientes con enfermedades concomitantes

Insuficiencia hepática

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
M.E.E. N° 11444

As

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 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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º N.º 11774

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

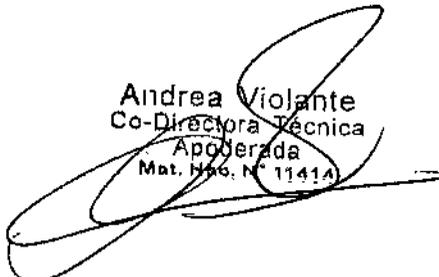
Medicamentos que afectan a la exposición de etravirina

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.

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
ApoDERADA
Mat. H.G. N° 1141A



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.

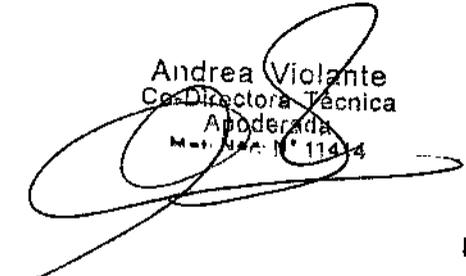
En la tabla 6 se enumeran las interacciones conocidas y teóricas con determinados medicamentos antirretrovirales y de otros tipos.

Tabla de interacciones

En la tabla 6 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").

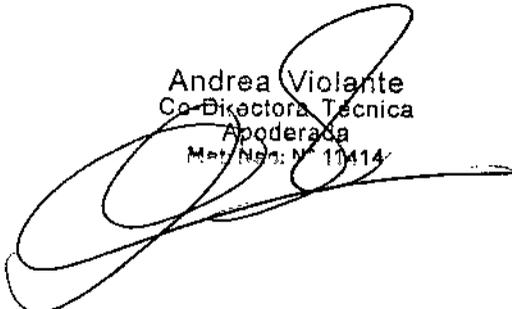
Tabla 6: INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por áreas terapéuticas	Efectos en los niveles del fármaco Media por mínimos cuadrados (90% IC; 1,00 = No efecto)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
ANTI-INFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
<i>ITRN (por ejemplo efavirenz, nevirapina, delavirdina, rilpivirina)</i>		
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) etravirina C _{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	No se ha visto efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de tenofovir y etravirina. INTELENCE y tenofovir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Otros 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	La combinación de dos INNTR no ha demostrado ser beneficiosa. El uso	No se recomienda la coadministración de INTELENCE

Nevirapina Delavirdina rilpivirina	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.	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) etravirina C _{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) etravirina C _{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE y lopinavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 M. S. S. P. N.º 114-4



<p>Saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg dos veces al día</p>	<p>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)</p>	<p>INTELENCE y saquinavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.</p>
<p><i>Antagonistas de CCR5</i></p>		
<p>Maraviroc 300 mg dos veces al día</p> <p>Maraviroc/darunavir/ritonavir 150/600/100 mg dos veces al día</p>	<p>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</p>	<p>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</p>
<p><i>Inhibidores de la fusión</i></p>		
<p>Enfuvirtida 90 mg dos veces al día</p>	<p>etravirina* AUC ↔^a etravirina* C_{0h} ↔^a Concentraciones de enfuvirtida no estudiadas, no se espera ningún efecto. * basado en análisis de farmacocinética poblacional</p>	<p>No se espera interacción entre INTELENCE y enfuvirtida si se administran juntos.</p>
<p><i>Inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa</i></p>		


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

Dolutegravir 50 mg una vez al día	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C _{min} ↓ 0,12 (0,09-0,16) C _{max} ↓ 0,48 (0,43-0,54) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Etravirina redujo significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. El efecto de etravirina en las concentraciones plasmáticas de dolutegravir fue mitigado por la administración conjunta de darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir, y es de esperar que sea mitigado con atazanavir/ritonavir.
Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg una vez al día + 600/100 mg dos veces al día	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C _{min} ↓ 0,63 (0,52-0,77) C _{max} ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	INTELENCE solo se debe utilizar con dolutegravir cuando se administre conjuntamente con atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o lopinavir/ritonavir. Esta combinación se puede utilizar sin ajuste de dosis.
Dolutegravir + Lopinavir/ritonavir 50 mg una vez al día + 400/100 mg dos veces al día	<u>dolutegravir</u> AUC ↔ 1,11(1,02-1,20) C _{min} ↑ 1,28 (1,13-1,45) C _{max} ↔ 1,07 (1,02-1,13) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	
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.
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.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mg. N.º 11444

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		
Fluconazol 200 mg una vez al día por la mañana.	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)	INTELENCE y fluconazol se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Voriconazol 200 mg dos veces al día	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)	INTELENCE y voriconazol se pueden utilizar sin ajuste de dosis.

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Lic. No. N° 11414

Itraconazol Ketoconazol Posaconazol	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.	INTELENCE y estos antimicóticos se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina Rifapentina	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.	No se recomienda la combinación.
Rifabutina 300 mg una vez al día	<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.</p> <p>Por favor, revise la ficha técnica del IP potenciado para ver el ajuste de dosis de rifabutina que se tiene que utilizar.</p>
ANTIVIRALES DIRECTOS PARA HEPATITIS C (HCV)		
Boceprevir 800 mg de boceprevir 3 veces al día + 200 mg de etravirina cada 12 horas	<p><u>boceprevir</u> AUC ↑ 1,10 (0,94-1,28) C_{max} ↑ 1,10 (0,94-1,29) C_{min} ↓ 0,88 (0,66-1,17)</p> <p><u>etravirina</u> AUC ↓ 0,77 (0,66-0,91) C_{max} ↓ 0,76 (0,68-0,85) C_{min} ↓ 0,71 (0,54-0,95)</p>	<p>No se ha evaluado directamente la importancia clínica de las reducciones en los parámetros farmacocinéticos de etravirina y de la C_{min} de boceprevir en el contexto del tratamiento combinado con antirretrovirales para el VIH los cuales también afectan a la farmacocinética de etravirina y/o boceprevir. Se recomienda una mayor monitorización clínica y de laboratorio para la supresión del</p>

Andrés Velázquez
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mar 2011



		VIH y VHC.
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. N.º. N.º 1127

7 3 3 3



	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.

AR

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

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.

Población pediátrica

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

Se desconoce si la etravirina se excreta en la leche materna. Como recomendación general, con el fin de evitar la transmisión vertical del VIH (transmisión de madre a hijo), se recomienda 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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aptoderada
Mat. Nac. N° 1414

La influencia de INTELENCE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es 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

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

reportadas en 3/60 [5.0%] de mujeres versus 10/539 [1.9%] de hombres) (ver sección advertencias y precauciones). No hubo diferencias entre los sexos en cuanto a la gravedad o la suspensión del tratamiento para el exantema. Los datos clínicos son limitados y no se puede descartar un aumento del riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de reacción cutánea asociada a los INNTR [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Listado tabulado de reacciones adversas

En la tabla 7 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 7. 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 7: 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 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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apozerada
Mex. No. N.º 34474

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

Descripción de algunas reacciones adversas

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 (de entre 6 y 18 años de edad)

La evaluación de la seguridad en niños y adolescentes está basada en el análisis a la semana 48 del estudio PIANO, ensayo Fase II de un solo brazo, en el cual 101 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales, de entre 6 y 18 años de edad y

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11423

12953



con un peso de al menos 16 kg, recibieron INTELENCE en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección Propiedades farmacodinámicas). La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos fue comparable a las observadas en adultos. El exantema fue notificado con más frecuencia en mujeres que en hombres (exantema de grado ≥ 2 fue notificado en 13/64 [20,3%] mujeres frente a 2/37 [5,4%] hombres; las interrupciones de tratamiento debido a exantema ocurrieron en 4/64 mujeres [6,3%] frente a 0/37 hombres [0%]) (ver sección 4.4). En general, el exantema fue de intensidad leve a moderada, de tipo macular/papular y durante la segunda semana de tratamiento. En la mayoría de los casos el exantema fue autolimitado y se resolvió durante la primera semana de tratamiento.

Otras poblaciones especiales

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

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

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

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 100 mg comprimidos se presenta como comprimidos ovalados blanco a blanquecinos, grabado con "TMC125" de un lado y "100" del otro lado. Se proporciona en frascos conteniendo 120 comprimidos.

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

ALMACENAMIENTO

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

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

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

7933



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

Fecha de última revisión:

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
MST. No. N° 11414

