

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INTELENCE® ETRAVIRINA 200 mg Comprimidos

Vía oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de 200 mg contiene 200 mg de etravirina.

Excipientes: Hipromelosa, sílice coloidal anhidro, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina silicificada, celulosa microcristalina.

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 la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos previamente tratados con antirretrovirales, incluyendo aquellos que presentan resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) y a otros agentes antirretrovirales.

La indicación en adultos se basa en los análisis a la semana 48 de 2 ensayos Fase III en pacientes ampliamente tratados en los que se investigó INTELENCE® en combinación con un tratamiento de base optimizado (TBO) que incluía darunavir/ritonavir.

Los antecedentes de tratamientos y, cuando estuvieran disponibles, las pruebas de resistencia, deben guiar la administración de INTELENCE®. No se recomienda INTELENCE® para su administración en combinación con N[t]RTIs solamente en pacientes que presentaron insuficiencia virológica en un régimen de NNRTI- e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (N[t]RTIs).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

INTELENCE® se debe administrar siempre en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Adultos

La dosis recomendada de INTELENCE® para adultos es 200 mg (un comprimido de 200 mg) administrados por vía oral dos veces al día (b.i.d.) después de una comida (ver “Propiedades Farmacológicas - Propiedades Farmacocinéticas”).

Poblaciones especiales

Niños (menores de 12 años de edad) y adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

Fecha de aprobación: 17 de junio de 2019 CL_ITRA_TAB_PI_CCDS Oct-18_V3.0+D_es

No se recomienda el tratamiento con INTELENCE® en niños y adolescentes. No se ha establecido la seguridad y eficacia de INTELENCE® en este tipo de población (ver “Propiedades Farmacológicas - Propiedades Farmacocinéticas”).

Pacientes de edad avanzada

La información disponible sobre esta población es limitada (ver “Advertencias y Precauciones”, y “Propiedades Farmacológicas - Propiedades Farmacocinéticas”). En general, se debe seleccionar con precaución la dosis para un paciente de edad avanzada, considerando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida, y enfermedad concomitante u otros tratamientos farmacológicos.

Embarazo

No se requiere un ajuste de la dosis durante el embarazo y el postparto. Debido a la mayor exposición a etravirina durante el embarazo, se deberán tomar precauciones para las pacientes embarazadas que necesiten medicamentos concomitantes o tengan comorbilidades que puedan aumentar aún más la exposición a etravirina.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver “Advertencias y Precauciones” y “Propiedades Farmacológicas - Propiedades Farmacocinéticas”).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clase A o B). No se estudió la farmacocinética de INTELENCE® en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver “Advertencias y Precauciones” y “Propiedades Farmacológicas - Propiedades Farmacocinéticas”).

Dosis omitida(s)

Si el paciente olvida una dosis de INTELENCE® dentro de las 6 horas del momento en que suele tomarla, el paciente debe tomar INTELENCE® después de una comida, tan pronto como sea posible, y luego tomar la siguiente dosis de INTELENCE® a la hora habitual programada. Si el paciente olvida una dosis de INTELENCE® pero han transcurrido más de 6 horas desde el momento en que suele tomarla, el paciente no debe tomar la dosis olvidada, y debe simplemente reanudar el cronograma de dosificación habitual.

Administración

Se debe instruir a los pacientes que tomen los comprimidos de INTELENCE® enteros con un líquido como por ejemplo agua. Los pacientes que no pueden tragar el comprimido de INTELENCE® entero pueden dispersar el comprimido en un vaso con agua. El paciente debe ser instruido para:

- colocar el comprimido en 5 ml (una cuchara de té) de agua, o al menos suficiente líquido para cubrir el medicamento,
- revolver bien hasta que el agua se vea lechosa,

- si se desea, añadir más agua o alternatively jugo de naranja o leche (los pacientes no deben colocar los comprimidos en jugo de naranja o leche sin antes haber agregado agua),
- tomar inmediatamente,
- enjuagar el vaso varias veces con agua, jugo de naranja o leche y tomar el contenido de cada enjuague completamente para asegurar que el paciente tome la dosis completa.

Se debe evitar el uso de bebidas calientes (> 40°C) o carbonatadas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a etravirina o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se debe advertir a los pacientes que la terapia antirretroviral actual no cura el VIH, y no se ha demostrado que prevenga la transmisión del VIH a otros a través de la sangre o del contacto sexual. Deberán seguir tomándose las precauciones apropiadas.

Existen estudios clínicos en curso en niños infectados con VIH-1 menores de 6 años de edad.

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves

Se han informado reacciones cutáneas graves, con potencial riesgo de vida y fatales con INTELENCE®; se ha reportado raramente (< 0,1%) el Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. También se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo DRESS (exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos), y fueron caracterizadas por erupción, síntomas constitucionales, y con poca frecuencia disfunción de órganos, incluyendo insuficiencia hepática (ver “Reacciones Adversas”).

Discontinuar INTELENCE® de inmediato si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas o reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo, pero no limitado a, erupción grave o erupción acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolor en los músculos o articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis, eosinofilia). Se debe monitorear el estado clínico incluyendo las transaminasas hepáticas y se debe iniciar una terapia adecuada. La demora en la suspensión del tratamiento con INTELENCE® después del inicio de una erupción grave puede causar una reacción con riesgo de vida.

Erupción

Se reportaron erupciones con INTELENCE®. Más frecuentemente las erupciones fueron de leves a moderadas, se produjeron en la segunda semana de tratamiento y resultaron infrecuentes después de la semana 4. La erupción fue, en su mayor parte, autolimitada y, por lo general se resolvió dentro de 1 a 2 semanas de tratamiento continuado. La incidencia de la erupción fue más alta en las mujeres (ver “Reacciones Adversas”).

Pacientes de edad avanzada

La experiencia con pacientes de edad avanzada es limitada: En los ensayos de Fase 3, 6 pacientes con 65 años de edad o mayores y 53 pacientes con edades de 56 - 64 años recibieron INTELENCE®. El tipo y la incidencia de eventos adversos en pacientes > 55 años de edad fueron similares a los de los pacientes más jóvenes (ver “Reacciones Adversas” y “Propiedades Farmacológicas – Propiedades Farmacocinéticas”).

Pacientes con enfermedades concomitantes

Enfermedad hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clase A o B). La farmacocinética de INTELENCE® no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver “Posología y Forma de Administración” y “Propiedades Farmacológicas – Propiedades Farmacocinéticas”).

Enfermedad renal

Dado que el aclaramiento renal de etravirina es insignificante (< 1,2%), no se prevé una disminución en el aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal. No se requieren precauciones especiales o ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Dado que etravirina se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, es poco probable que sea removida en forma significativa por hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver “Posología y Forma de Administración” y “Propiedades Farmacológicas – Propiedades Farmacocinéticas”).

Redistribución de la grasa corporal

El tratamiento antirretroviral combinado (TARC) se ha asociado a la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados por VIH. Las consecuencias a largo plazo de estos acontecimientos son actualmente desconocidas. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se ha trabajado con la hipótesis de una conexión entre la lipomatosis visceral y los IPs, y entre la lipoatrofia y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIANs). Se ha asociado un riesgo más alto de lipodistrofia con factores individuales, como mayor edad de los pacientes, y a factores relacionados con medicamentos, como la mayor duración de los tratamientos antirretrovirales y las alteraciones metabólicas asociadas. El examen clínico debe incluir la evaluación de signos físicos de redistribución de la grasa corporal (ver “Reacciones Adversas”).

Síndrome de reconstitución inmunológico

En pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia grave al momento de comenzar el TARC, puede producirse una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas residuales o asintomáticos, causando condiciones clínicas graves o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, tales reacciones se han observado en las primeras semanas o los primeros meses de inicio del TARC. Son ejemplos relevantes la retinitis por citomegalovirus, las infecciones por Mycobacterias generalizadas y/o locales y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser examinado y tratado cuando sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes, tales como la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune que ocurren en el transcurso de la reconstitución inmune; sin embargo, el momento de la aparición es más variable, y puede ocurrir varios meses después del inicio del tratamiento (ver “Reacciones Adversas”).

Interacciones con otros medicamentos

Para información sobre las interacciones con otros medicamentos ver “Interacciones”.

INTERACCIONES

Medicamentos que afectan la exposición a etravirina

Etravirina es metabolizada por el citocromo P450 (CYP) 3A, CYP2C9 y CYP2C19, seguido de glucuronidación de los metabolitos mediante la enzima uridina difosfato glucuronosil transferasa (UDPGT). Los medicamentos que inducen el CYP3A, CYP2C9 o CYP2C19 pueden aumentar el aclaramiento de etravirina, dando lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de etravirina. La co-administración de INTELENCE® y medicamentos que inhiben el CYP3A, CYP2C9 o CYP2C19 puede disminuir el aclaramiento de etravirina, y puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de etravirina.

Medicamentos que se ven afectados por el uso de etravirina

Etravirina es un inductor débil del CYP3A. La coadministración de INTELENCE® con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A, puede producir una disminución de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, que podría a su vez disminuir o acortar sus efectos terapéuticos. Etravirina es un inhibidor débil del CYP2C9 y CYP2C19. Etravirina también es un inhibidor débil de la glicoproteína P pero no es un sustrato. La coadministración de medicamentos metabolizados principalmente por el CYP2C9 o CYP2C19 o transportados por la glicoproteína P puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, que podría a su vez aumentar o prolongar su efecto terapéutico o el perfil de eventos adversos.

Las interacciones conocidas y teóricas con determinados medicamentos antirretrovirales y no antirretrovirales aparecen en las tablas siguientes. Las tablas no incluyen todo.

Tabla de interacciones

Las interacciones entre etravirina y ciertos medicamentos coadministrados se listan en las tablas siguientes (el aumento se indica como “↑”, la disminución como “↓”, la ausencia de cambios como “↔”, no realizado como “NR”, una vez al día como “q.d” una vez al día en la mañana como “q.a.m” y dos veces al día como “b.i.d”). Las tablas no incluyen todo.

Interacciones medicamentosas – etravirina coadministrado con medicamentos antirretrovirales

Medicamento Coadministrado	Dosis del Medicamento Coadministrado (mg)	Medicamento Evaluado	AUC	C _{min}
Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleósidos (ITINANs)				
ITINANs (por ejemplo,	No se recomienda coadministrar INTELENCE® con otros ITINANs.			

efavirenz, nevirapina, delavirdina, rilpivirina)				
Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos o Nucleótidos (ITIANs/ITIAN[t]s)				
didanosina	400 mg q.d.	didanosina	↔	NR
		etravirina	↔	↔
La combinación de INTELENCE® y didanosina puede ser utilizada sin ajustes de la dosis. Dado que la didanosina se administra con el estómago vacío, debe ser administrada una hora antes o dos horas después de INTELENCE® (que debe ser administrada después de una comida).				
tenofovir disoproxil fumarato	300 mg q.d.	tenofovir	↔	↑ 19%
		etravirina	↓ 19%	↓ 18%
La combinación de INTELENCE® y tenofovir disoproxil fumarato puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.				
otros ITIANs	En base a la vía principal de eliminación renal para otros ITIANs (por ejemplo, abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina y zidovudina), no se esperan interacciones medicamentosas entre estos medicamentos e INTELENCE®.			
Inhibidores de Proteasa (IPs) – No potenciados (es decir, sin la coadministración de una dosis baja de ritonavir)				
atazanavir, no potenciado	400 mg q.d.	atazanavir	↓ 17%	↓ 47%
		etravirina	↑ 50%	↑ 58%
No se recomienda coadministrar atazanavir no potenciado e INTELENCE®.				
ritonavir	El uso concomitante de INTELENCE® con la dosis completa de ritonavir (600 mg b.i.d.) puede causar una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de etravirina. Esto puede resultar en pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE®. No se recomienda coadministrar la dosis completa de ritonavir (600 mg b.i.d.) con INTELENCE®.			
nelfinavir	El uso concomitante de INTELENCE® con nelfinavir puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de nelfinavir.			
fosamprenavir, no potenciado	El uso concomitante de INTELENCE® con fosamprenavir no potenciado puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de amprenavir.			
otros IPs no potenciados	No se recomienda coadministrar INTELENCE® con otros IPs no potenciados (incluyendo indinavir y saquinavir).			
IPs del VIH – Potenciados (con una dosis baja de ritonavir)				
tipranavir/ritonavir	500/200 mg b.i.d.	tipranavir	↑ 18%	↑ 24%
		etravirina	↓ 76%	↓ 82%
No se recomienda coadministrar tipranavir/ritonavir e INTELENCE®.				
fosamprenavir/ ritonavir	700/100 mg b.i.d.	amprenavir	↑ 69%	↑ 77%
		etravirina	↔	↔
Amprenavir y fosamprenavir/ritonavir pueden requerir ajustes de la dosis cuando se los coadministra con INTELENCE®.				
atazanavir/ritonavir	300/100 mg q.d.	atazanavir	↓ 14%	↓ 38%

		etravirina	↑ 30%	↑ 26%
	La combinación de INTELENCE® y atazanavir/ritonavir puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.			
darunavir/ritonavir	600/100 mg b.i.d.	darunavir	↔	↔
		etravirina	↓ 37%	↓ 49%
	La combinación de INTELENCE® y darunavir/ritonavir puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.			
lopinavir/ritonavir (cápsula de gel blanda)	400/100 mg b.i.d.	lopinavir	↓ 20%	↓ 8%
		etravirina	↑ 17%	↑ 23%
	La combinación de INTELENCE® y lopinavir/ritonavir (cápsula de gel blanda) puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.			
lopinavir/ritonavir (comprimido de extrusión por fusión)	400/100 mg b.i.d.	lopinavir	↔	↓ 20%
		etravirina	↓ 35%	↓ 45%
	La combinación de INTELENCE® y lopinavir/ritonavir (comprimido de extrusión por fusión) puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.			
saquinavir/ritonavir (cápsula de gel blanda)	1000/100 mg b.i.d.	saquinavir	↔	↓ 20%
		etravirina	↓ 33%	↓ 29%
	La combinación de INTELENCE® y saquinavir/ritonavir puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.			
IPs del VIH – Potenciado (con cobicistat)				
atazanavir/cobicistat, darunavir/cobicistat	La coadministración de INTELENCE® con atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat puede disminuir las concentraciones plasmáticas del IP y/o cobicistat, lo cual puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. La coadministración de INTELENCE® con atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat no está recomendada.			
IP del VIH con Potenciación Doble				
lopinavir/saquinavir/ ritonavir	400/800 mg - 1000/100 mg b.i.d.	lopinavir	↓ 18%	↓ 24%
		saquinavir	↓ 13%	↓ 13%
		etravirina	↔	↔
	La combinación de INTELENCE® y lopinavir/saquinavir/ritonavir puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.			
Antagonistas de CCR5				
maraviroc	300 mg b.i.d.	maraviroc	↓ 53%	↓ 39%
		etravirina	↔	↔
	El uso concomitante de INTELENCE® con maraviroc puede causar una disminución significativa en la concentración plasmática de maraviroc. Cuando se coadministra INTELENCE® con maraviroc en ausencia de un inhibidor potente del CYP3A (por ejemplo, un IP potenciado), la dosis recomendada de maraviroc es 600 mg b.i.d. No se necesita ajustes de la dosis para INTELENCE®.			
maraviroc/darunavir/ ritonavir	150/600/100 mg b.i.d.	maraviroc	↑ 3,1 veces*	↑ 5,3 veces*
		etravirina	↔	↔

	Cuando se coadministra INTELENCE® con maraviroc en presencia de un inhibidor potente del CYP3A (por ejemplo, un IP potenciado), ver la información de prescripción aplicable de maraviroc para la dosis recomendada, tratando a INTELENCE® como un inductor del CYP3A (como efavirenz). No se necesitan ajustes de la dosis para INTELENCE®. * en comparación con 150 mg b.i.d. de maraviroc			
Inhibidores de la Fusión				
enfuvirtida	90 mg b.i.d.	enfuvirtida	NR	NR
		etravirina*	↔	↔
No se espera interacción para INTELENCE® o enfuvirtida cuando se coadministran. * en base al análisis de farmacocinética poblacional				
Inhibidores de la Transferencia de Cadenas de la Integrasa				
dolutegravir	50 mg q.d.	dolutegravir	↓ 71%	↓ 88%
		etravirina	↔	↔
dolutegravir/darunavir/ ritonavir	50 mg q.d. + 600/100 mg b.i.d.	dolutegravir	↓ 25%	↓ 37%
		etravirina	↔	↔
dolutegravir/lopinavir/ ritonavir	50 mg q.d. + 400/100 mg b.i.d.	dolutegravir	↔	↑ 28%
		etravirina	↔	↔
Etravirina reduce significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Mediante comparaciones entre estudios para los datos históricos de farmacocinética para etravirina, el dolutegravir no pareció afectar la farmacocinética de etravirina. Se mitigó el efecto de etravirina en las concentraciones plasmáticas de dolutegravir con la administración conjunta de darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir, y se espera que se mitigue con atazanavir/ritonavir. Solamente se debe administrar dolutegravir con INTELENCE® cuando se lo coadministra con atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o lopinavir/ritonavir.				
elvitegravir/ritonavir	150/100 mg q.d.	elvitegravir	↔	NR
		ritonavir	↔	NR
		etravirina	↔	NR
La combinación de INTELENCE® y elvitegravir/ritonavir puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.				
raltegravir	400 mg b.i.d.	raltegravir	↓ 10%	↓ 34%
		etravirina	↔	↔
La combinación de INTELENCE® y raltegravir puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.				

Interacciones medicamentosas – etravirina coadministrado con medicamentos no antirretrovirales

Medicamento	Dosis del Medicamento	Medicamento	AUC	C _{min}
-------------	-----------------------	-------------	-----	------------------

Coadministrado	Coadministrado (mg)	Evaluado		
Antiarrítmicos				
digoxina	dosis única de 0,5 mg	digoxina	↑ 18%	NR
		etravirina	↔	↔
		La combinación de INTELENCE® y digoxina puede ser utilizada sin ajustes de la dosis. Se recomienda monitorear los niveles de digoxina cuando se combina digoxina con INTELENCE®.		
amiodarona, bepridilo, disopiramida, flecainida, lidocaína (sistémica), mexiletina, propafenona, quinidina	Pueden disminuir las concentraciones de estos antiarrítmicos cuando se los coadministra con INTELENCE®. Se recomienda precaución y monitoreo de las concentraciones terapéuticas, si están disponibles, para los antiarrítmicos cuando se coadministran con INTELENCE®.			
Anticoagulantes				
warfarina	Las concentraciones de warfarina pueden estar afectadas cuando se coadministra con INTELENCE®. Se recomienda controlar la relación internacional normalizada (RIN) cuando se combina warfarina con INTELENCE®.			
Anticonvulsivantes				
carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína son inductores de las enzimas CYP450. INTELENCE® no debe ser utilizado en combinación con carbamazepina, fenobarbital o fenitoína, dado que la coadministración puede causar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de etravirina. Esto puede resultar en pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE®.			
Antifúngicos				
fluconazol	200 mg q.a.m.	fluconazol	↔	↔
		etravirina	↑ 86%	↑ 109%
		La incidencia de eventos adversos fue similar en pacientes a los que se le coadministró fluconazol e INTELENCE® o placebo en los ensayos Fase 3. La combinación de INTELENCE® y fluconazol puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.		
voriconazol	200 mg b.i.d.	voriconazol	↑ 14%	↑ 23%
		etravirina	↑ 36%	↑ 52%
		La combinación de INTELENCE® y voriconazol puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.		
itraconazol ketoconazol posaconazol	Posaconazol, un potente inhibidor del CYP3A, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. Itraconazol y ketoconazol son al mismo tiempo inhibidores potentes y sustratos del CYP3A. El uso sistémico concomitante de itraconazol o ketoconazol e INTELENCE® puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. En forma simultánea, las concentraciones plasmáticas de itraconazol o ketoconazol pueden verse disminuidas por INTELENCE®. La combinación de INTELENCE® y estos antifúngicos puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.			
Antiinfecciosos				

azitromicina	En base a la vía de eliminación renal de azitromicina, no se esperan interacciones medicamentosas entre azitromicina e INTELENCE®.			
claritromicina	500 mg b.i.d.	claritromicina	↓ 39%	↓ 53%
		14-hidroxi-claritromicina	↑ 21%	↔
		etravirina	↑ 42%	↑ 46%
	La exposición a claritromicina disminuyó por etravirina; sin embargo, aumentaron las concentraciones del metabolito activo, 14-hidroxi-claritromicina. Debido a que el 14-hidroxi-claritromicina tiene una actividad reducida contra el complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), la actividad general contra este patógeno puede estar alterada; por lo tanto, se deben considerar alternativas a claritromicina, tales como azitromicina, para el tratamiento de MAC.			
Antimaláricos				
artemeter/lumefantrina	80/480 mg, 6 dosis a 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas	artemeter	↓ 38%	↓ 18%
		dihidroartemisinina	↓ 15%	↓ 17%
		lumefantrina	↓ 13%	↔
		etravirina	↔	↔
No se necesita ajuste de dosis para INTELENCE®. Se recomienda tener precaución al administrar en forma conjunta INTELENCE® y artemeter/lumefantrina ya que se desconoce si la reducción de la exposición al artemeter o su metabolito activo, dihidroartemisinina, podría generar una disminución en la eficacia antipalúdica.				
Antimicobacterianos				
rifampicina/rifampina rifapentina	Rifampicina y rifapentina son inductores potentes de las enzimas CYP450. INTELENCE® no debe ser utilizado en combinación con rifampicina o rifapentina, dado que la coadministración puede causar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de etravirina. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE®.			
rifabutina	300 mg q.d.	rifabutina	↓ 17%	↓ 24%
		25-O-desacetilrifabutina	↓ 17%	↓ 22%
		etravirina	↓ 37%	↓ 35%
	Si INTELENCE® no se coadministra con un IP potenciado, se puede utilizar INTELENCE® y rifabutina sin ajustes de la dosis. Si INTELENCE® se coadministra con darunavir, lopinavir o saquinavir potenciados, la combinación con rifabutina debe utilizarse con precaución debido al potencial de reducciones significativas en la exposición a etravirina. Cuando INTELENCE® se coadministra con rifabutina y un IP potenciado, la dosis recomendada de rifabutina se determina con la información de prescripción para el componente IP potenciado del régimen.			
Benzodiazepinas				
diazepam	El uso concomitante de INTELENCE® con diazepam puede aumentar las			

	concentraciones plasmáticas de diazepam.			
Corticosteroides				
dexametasona (sistémica)	La dexametasona sistémica induce el CYP3A y puede disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE®. La dexametasona sistémica debe utilizarse con precaución o se deben considerar alternativas en particular para un uso a largo plazo.			
Anticonceptivos Estrogénicos				
etinilestradiol noretindrona	0,035 mg q.d. 1 mg q.d.	etinilestradiol	↑ 22%	↔
		noretindrona	↔	↓ 22%
		etravirina	↔	↔
La combinación de anticonceptivos a base de estrógenos y/o progesterona e INTELENCE® puede utilizarse sin ajustes de la dosis.				
Antivirales de Acción Directa (AADs) sobre el Virus de la Hepatitis C (VHC)				
daclastavir	La coadministración de INTELENCE® con daclastavir puede disminuir las concentraciones de daclastavir. Aumentar la dosis de daclastavir a 90 mg una vez al día.			
elbasvir/grazoprevir	La coadministración de INTELENCE® con elbasvir/grazoprevir puede disminuir las concentraciones de elbasvir y grazoprevir, conduciendo a un efecto terapéutico reducido de elbasvir/grazoprevir. No está recomendada la coadministración de INTELENCE® con elbasvir/grazoprevir.			
simeprevir	El uso concomitante de INTELENCE® con simeprevir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de simeprevir. No está recomendada la coadministración de INTELENCE® con simeprevir.			
boceprevir	800 mg t.i.d.	boceprevir	↑ 10%	↓ 12%
		etravirina	↓ 23%	↓ 29%
		La combinación de INTELENCE® y boceprevir puede ser utilizada sin ajustes de dosis. Se recomienda precaución cuando INTELENCE® se coadministra con boceprevir y otro medicamento con el potencial de disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina. Se recomienda un monitoreo estrecho de la respuesta virológica de VIH y VHC. Consulte la información del producto de los medicamentos asociados.		
ribavirina	En base a la vía de eliminación renal de ribavirina, no se esperan interacciones medicamentosas entre ribavirina e INTELENCE®.			
Plantas Medicinales				
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	INTELENCE® no debe utilizarse en forma concomitante con productos que contengan la hierba de San Juan debido a que la coadministración puede causar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de etravirina. Esto puede resultar en pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE®.			
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa				
atorvastatina	40 mg q.d.	atorvastatina	↓ 37%	NR
		2-hidroxi-	↑ 27%	NR

		atorvastatina		
		etravirina	↔	↔
	Puede ser necesario un ajuste de la dosis de atorvastatina para ajustar la respuesta clínica cuando se la combina con INTELENCE®.			
fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, rosuvastatina, simvastatina	Lovastatina, rosuvastatina y simvastatina son sustratos del CYP3A y la coadministración con INTELENCE® puede causar disminuciones en las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la HMG CoA reductasa. Fluvastatina, rosuvastatina y en menor grado, pitavastatina, se metabolizan por CYP2C9 y la coadministración con INTELENCE® puede resultar en concentraciones plasmáticas más elevadas del inhibidor de la HMG CoA reductasa. Pueden ser necesarios ajustes de la dosis para estos inhibidores de la HMG CoA reductasa.			
pravastatina	No se espera una interacción entre pravastatina e INTELENCE®.			
Antagonistas del Receptor H₂				
ranitidina	150 mg b.i.d.	etravirina	↓ 14%	NR
	INTELENCE® puede ser coadministrado con antagonistas del receptor H ₂ sin ajustes de la dosis.			
Inmunosupresores				
ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	La coadministración con inmunosupresores sistémicos debe realizarse con precaución debido a que las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus, o tacrolimus pueden estar afectadas cuando se los co-administra con INTELENCE®.			
Analgésicos Narcóticos				
metadona	La dosis individual oscila de 60 a 130 mg/día	R(-) metadona	↔	↔
		S(+) metadona	↔	↔
		etravirina	↔	↔
No se requirieron cambios en la dosis de metadona en base al estado clínico durante o después del período de la coadministración con INTELENCE®.				
Inhibidores de la Fosfodiesterasa Tipo 5 (PDE-5)				
sildenafil, vardenafil, tadalafilo	Dosis única de 50 mg	sildenafil	↓ 57%	NR
		N-desmetil-sildenafil	↓ 41%	NR
	El uso concomitante de inhibidores de la PDE-5 con INTELENCE® pueden requerir ajustes de la dosis del inhibidor de la PDE-5 para lograr el efecto clínico deseado.			
Inhibidores de la agregación plaquetaria				
clopidogrel	La activación de clopidogrel a su metabolito activo puede disminuir cuando clopidogrel es coadministrado con INTELENCE®. Se deben considerar alternativas a clopidogrel.			
Inhibidores de la Bomba de Protones				
omeprazol	40 q.d.	etravirina	↑ 41%	NR
	INTELENCE® puede ser coadministrado con inhibidores de la bomba de protones sin ajustes de la dosis.			

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)				
paroxetina	20 q.d.	paroxetina	↔	↓ 13%
		etravirina	↔	↔
	INTELENCE® puede ser coadministrado con paroxetina sin ajustes de la dosis.			

* En estudios de interacciones medicamentosas, se utilizaron distintas formulaciones y/o dosis de INTELENCE® que llevaron a exposiciones similares y, por lo tanto, las interacciones relevantes para una formulación son relevantes para las otras.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre etravirina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no muestran ninguna evidencia de toxicidad para el desarrollo o efectos sobre la función reproductiva y la fertilidad (ver “Información No Clínica”).

INTELENCE® (200 mg b.i.d.), evaluado en combinación con otros agentes antirretrovirales en un estudio de 15 mujeres embarazadas durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo y postparto, mostró que la exposición a etravirina total fue generalmente mayor durante el embarazo en comparación con el postparto, y menor para la exposición a etravirina no unida (ver “Propiedades Farmacológicas – Propiedades Farmacocinéticas”). En este estudio, no se registraron hallazgos clínicos relevantes en las madres ni en los recién nacidos

INTELENCE® sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo.

Lactancia

Se desconoce si etravirina se excreta en la leche humana. Debido al potencial de transmisión del VIH como la posibilidad de eventos adversos en los lactantes, debe indicarse a las madres que no amamanten a sus hijos si están recibiendo INTELENCE®.

Fertilidad

No se dispone de datos acerca de los efectos de etravirina sobre la fertilidad en humanos. No se apreciaron efectos sobre el apareamiento o la fertilidad debidos al tratamiento con INTELENCE® en ratas (ver “Información No Clínica”).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios acerca de los efectos de INTELENCE® sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No se dispone de evidencia de que INTELENCE® pueda alterar la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar máquinas; sin embargo, debe considerarse el perfil de reacciones adversas de INTELENCE® (ver “Reacciones Adversas”).

REACCIONES ADVERSAS

Durante toda esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que estuvieron considerados como razonablemente asociados con el uso de etravirina en base a una valoración exhaustiva de la información disponible de evento adverso. Una relación causal con etravirina no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Más aún, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variantes, las tasas observadas de reacciones adversas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparadas a las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas de ensayos clínicos con pacientes adultos

La evaluación de seguridad se basa en todos los datos agrupados de 1203 pacientes, procedentes de los ensayos de Fase 3, controlados con placebo, DUET-1 y DUET-2, en pacientes adultos con experiencia en tratamientos antirretrovirales, infectados con VIH-1, de los cuales 599 recibieron INTELENCE[®] (200 mg b.i.d.) (ver “Propiedades Farmacológicas – Propiedades Farmacodinámicas”). En estos ensayos agrupados, la mediana de la exposición de los pacientes en el grupo de INTELENCE[®] y en el grupo placebo fue de 52,3 y 51,0 semanas, respectivamente.

Las reacciones adversas (RAs) reportadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) que tuvieron una severidad de al menos Grado 2 fueron erupción (10,0% en el grupo INTELENCE[®] y 3,5% en el grupo placebo), diarrea (7,0% en el grupo INTELENCE[®] y 11,3% en el grupo placebo), hipertrigliceridemia (6,3% en el grupo INTELENCE[®] y 4,3% en el grupo placebo) y náuseas (5,2% en el grupo INTELENCE[®] y 4,8% en el grupo placebo) (ver la siguiente tabla).

La mayoría de las RAs reportadas durante el tratamiento con INTELENCE[®] fueron de Grado 1 ó 2 en gravedad. Se reportaron RAs de Grado 3 ó 4 en 22,2% y 17,2% de los pacientes tratados con INTELENCE[®] y placebo, respectivamente. Las RAs de Grado 3 ó 4 más frecuentemente reportadas fueron hipertrigliceridemia (4,2% en el grupo INTELENCE[®] y 2,3% en el grupo placebo), hipercolesterolemia (2,2% en el grupo INTELENCE[®] y 2,3% en el grupo placebo), insuficiencia renal (2,0% en el grupo INTELENCE[®] y 1,2% en el grupo placebo) y anemia (1,7% en el grupo INTELENCE[®] y 1,3% en el grupo placebo). Para las alteraciones analíticas (Grado 3 ó 4) aparecidas durante el tratamiento, reportadas en el 2% o más de los pacientes tratados con INTELENCE[®], consulte la tabla en “Alteraciones de Laboratorio”. El resto de las RAs de Grado 3 y/o 4 se reportaron en menos del 1,5% de los pacientes tratados con INTELENCE[®]. El 5,2% de los pacientes del grupo INTELENCE[®] discontinuaron el tratamiento debido a RAs, comparado con el 2,6% del grupo placebo. Las RAs más comunes que condujeron a la discontinuación fueron las erupciones (2,2% en el grupo INTELENCE[®] frente al 0% en el grupo placebo).

En su mayor parte, las erupciones fueron de leves a moderadas, generalmente de tipo macular a maculopapular o eritematoso, la mayoría se produjeron en la segunda semana del tratamiento y fueron infrecuentes después de la semana 4. Fueron, principalmente, autolimitadas y se

resolvieron, por lo general, al cabo de 1-2 semanas de tratamiento continuado (ver “Advertencias y Precauciones”). La incidencia de erupciones fue mayor en mujeres que en hombres en el grupo INTELENCE® en los ensayos DUET (se reportó erupción \geq Grado 2 en 9/60 [15,0%] de las mujeres en comparación con 51/539 [9,5%] de los hombres; se reportaron discontinuaciones causadas por erupción en 3/60 [5,0%] de las mujeres en comparación con 10/539 [1,9%] de los hombres) (ver “Advertencias y Precauciones”). En pacientes con historial de erupciones relacionadas con los ITINANs, no hubo un incremento aparente del riesgo de desarrollo de erupciones relacionadas con INTELENCE®, en comparación con los pacientes que no presentaban un historial de erupción relacionada a ITINAN.

En la tabla siguiente se resumen las RAs de intensidad moderada o superior (\geq Grado 2) y reportadas en \geq 1% de los pacientes tratados con INTELENCE®. Las RAs se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SCO) y frecuencia. Las alteraciones analíticas que se consideran RAs se incluyen en una tabla siguiente (ver “Alteraciones analíticas de Grado 3 ó 4 presentadas durante el tratamiento y reportadas en \geq 2% de los pacientes”).

RAs de intensidad moderada o mayor (\geq Grado 2) y reportadas en \geq 1% de los pacientes adultos tratados con INTELENCE®

Ensayos DUET-1 y DUET-2		
Sistema de clasificación de órganos (SCO)	INTELENCE® + RB	Placebo + RB
Reacción Adversa	N=599	N=604
Trastornos cardíacos		
Infarto de miocardio	1,3%	0,3%
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo		
Anemia	4,0%	3,8%
Trombocitopenia	1,3%	1,5%
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica	3,8%	2,0%
Cefalea	3,0%	4,5%
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	7,0%	11,3%
Náuseas	5,2%	4,8%
Dolor abdominal	3,5%	3,1%
Vómitos	2,8%	2,8%
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	1,8%	1,0%
Flatulencia	1,5%	1,0%
Gastritis	1,5%	1,0%
Trastornos renales y urinarios		
Insuficiencia renal	2,7%	2,0%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	10,0%	3,5%
Lipohipertrofia	1,0%	0,3%
Sudoración nocturna	1,0%	1,0%

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hipertrigliceridemia	6,3%	4,3%
Hipercolesterolemia	4,3%	3,6%
Hiperlipidemia	2,5%	1,3%
Hiperglicemia	1,5%	0,7%
Diabetes mellitus	1,3%	0,2%
Trastornos vasculares		
Hipertensión	3,2%	2,5%
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración		
Fatiga	3,5%	4,6%
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	2,7%	2,8%
Ansiedad	1,7%	2,6%

Las RAs emergentes del tratamiento de intensidad moderada o mayor (\geq Grado 2) y que ocurrieron en menos del 1% de los pacientes que recibieron INTELENCE[®] fueron:

- trastornos cardíacos, angina de pecho, fibrilación auricular
- trastornos del sistema nervioso: parestesia, somnolencia, convulsiones, hipoestesia, amnesia, síncope, trastornos de la atención, hipersomnia, temblor
- trastornos oculares: visión borrosa
- trastornos del oído y del laberinto: vértigo
- trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea de esfuerzo, broncoespasmo
- trastornos gastrointestinales: distensión abdominal, pancreatitis, constipación, sequedad de boca, hematemesis, arcadas, estomatitis
- trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: prurigo, hiperhidrosis, piel seca, hinchazón facial
- trastornos metabólicos y nutricionales: anorexia, dislipidemia.
- trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: lentitud
- trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad al medicamento, síndrome de reconstitución inmune
- trastornos hepatobiliares: hepatomegalia, hepatitis citolítica, esteatosis hepática, hepatitis,
- trastornos del sistema reproductor y de la mama: ginecomastia

- trastornos psiquiátricos: trastornos del sueño, sueños anormales, estado de confusión, desorientación, nerviosismo, pesadillas

Otras RAs de al menos intensidad moderada observadas en otros ensayos fueron lipodistrofia, edema angioneurótico, eritema multiforme y accidente cerebrovascular–hemorrágico, cada una reportada en no más del 0,5% de los pacientes. Se han reportado casos del Síndrome de Stevens-Johnson (raro; < 0,1%) y necrólisis epidérmica tóxica (muy raro; < 0,01%) durante el desarrollo clínico con INTELENCE®.

Alteraciones de Laboratorio

Las alteraciones de laboratorio (Grado 3 ó 4) aparecidas durante el tratamiento, consideradas RAs, reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con INTELENCE®, se muestran en la tabla siguiente.

Alteraciones analíticas de Grado 3 ó 4 presentadas durante el tratamiento y reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes

Parámetro de Laboratorio Término Preferido, n (%)	Rango de Toxicidad DAIDS	Ensayos Agrupados DUET-1 y DUET-2	
		INTELENCE® + RB N = 599	Placebo + RB N = 604
BIOQUÍMICA GENERAL			
Amilasa Pancreática		53 (8,9)	57 (9,4)
Grado 3	> 2-5 x LSN	44 (7,4)	51 (8,4)
Grado 4	> 5 x LSN	9 (1,5)	6 (1,0)
Creatinina		12 (2,0)	10 (1,7)
Grado 3	> 1,9-3,4 x LSN	12 (2,0)	9 (1,5)
Grado 4	> 3,4 x LSN	0 (0)	1 (0,2)
Lipasa		20 (3,4)	16 (2,6)
Grado 3	> 3-5 x LSN	12 (2,0)	13 (2,2)
Grado 4	> 5 x LSN	8 (1,3)	3 (0,5)
HEMATOLOGÍA GENERAL			
Recuento de glóbulos blancos		12 (2,0)	26 (4,3)
Grado 3	1,0-1,499 giga/l 1,000-1,499/mm ³	6 (1,0)	22 (3,6)
Grado 4	< 1,0 giga/l < 1000/mm ³	6 (1,0)	4 (0,7)
RECUENTO HEMATOLÓGICO DIFERENCIAL			
Neutrófilos		30 (5,1)	45 (7,5)
Grado 3	0,5-0,749 giga/l 500-749/mm ³	21 (3,5)	26 (4,3)
Grado 4	< 0,5 giga/l < 500/mm ³	9 (1,5)	19 (3,1)
LÍPIDOS Y GLUCOSA			
Colesterol total		48 (8,1)	32 (5,3)
Grado 3	> 7,77 mmol/l > 300 mg/dl	48 (8,1)	32 (5,3)
Lipoproteína de baja densidad		42 (7,2)	39 (6,6)

Grado 3	> 4,9 mmol/l > 190 mg/dl	42 (7,2)	39 (6,6)
Triglicéridos		55 (9,2)	35 (5,8)
Grado 3	8,49-13,56 mmol/l 751 - 1200 mg/dl	34 (5,7)	24 (4,0)
Grado 4	> 13,56 mmol/l > 1200 mg/dl	21 (3,5)	11 (1,8)
Niveles elevados de glucosa		21 (3,5)	14 (2,3)
Grado 3	13,89-27,75 mmol/l 251-500 mg/dl	21 (3,5)	13 (2,2)
Grado 4	> 27,75 mmol/l > 500 mg/dl	0 (0)	1 (0,2)
PARÁMETROS HEPÁTICOS			
Alanina aminotransferasa		22 (3,7)	12 (2,0)
Grado 3	5,1-10 x LSN	16 (2,7)	10 (1,7)
Grado 4	> 10 x LSN	6 (1,0)	2 (0,3)
Aspartato aminotransferasa		19 (3,2)	12 (2,0)
Grado 3	5,1-10 x LSN	16 (2,7)	10 (1,7)
Grado 4	> 10 x LSN	3 (0,5)	2 (0,3)

LSN = Límite superior al valor normal

Lipodistrofia

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado a la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados con VIH, incluyendo pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, incremento de grasa intraabdominal y visceral, hipertrofia mamaria y acumulación de grasa dorsocervical (cuello de búfalo) (ver “Advertencias y Precauciones”).

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados con VIH y con inmunodeficiencia grave en el momento de inicio del tratamiento antirretroviral combinado, puede producirse una reacción inflamatoria debida a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (síndrome de reconstitución inmune). También se han reportado trastornos autoinmunes como la enfermedad autoinmune de Graves y hepatitis autoinmune en el contexto del Síndrome de Reconstrucción Inmune (ver “Advertencias y Precauciones”).

Información complementaria sobre poblaciones especiales

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

Entre los pacientes co-infectados, (n=139) en el análisis agrupado de DUET-1 y DUET-2 se presentaron elevaciones de Grado 3 ó 4 en la AST en el 9,7% de los 72 pacientes en el grupo INTELENCE® y en el 6,0% de los 67 pacientes en el grupo placebo, y elevaciones de Grado 3 ó 4 en la ALT en el 11,1% de los pacientes en el grupo INTELENCE® y en el 7,5% de los pacientes en el grupo placebo. Entre los pacientes co-infectados, el 1,4% de los tratados con INTELENCE® y el 3,0% de los del grupo placebo discontinuaron el tratamiento debido a trastornos del sistema hepático o biliar. Se considera adecuado el monitoreo clínico estándar de los pacientes con hepatitis crónica.

Reacciones adversas de ensayos clínicos con pacientes pediátricos (desde 6 años a menos de 18 de años de edad)

La evaluación de seguridad en niños y adolescentes se base en el análisis a la semana 48 del ensayo PIANO de Fase 2 de brazo único en el cual 101 pacientes pediátricos infectados con VIH-1 con experiencia en tratamiento antirretroviral desde 6 años hasta menos de 18 de años de edad con un peso de al menos 16 kg, recibieron INTELENCE® en combinación con otros agentes antirretrovirales (ver “Propiedades Farmacológicas – Propiedades Farmacodinámicas”). La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron comparables con las observadas en adultos. Se notificó erupción con mayor frecuencia en mujeres que en varones (se reportó erupción \geq Grado 2 en 13/64 [20,3%] mujeres en comparación con 2/37 [5,4%] varones; se reportaron discontinuaciones debido a la erupción en 4/64 [6,3%] mujeres en comparación con 0/37 [0%] varones) (ver “Advertencias y Precauciones”). Mayormente, la erupción fue leve a moderada, de tipo macular/papular y ocurrió en la segunda semana de tratamiento. Las erupciones fueron en su mayoría autolimitantes y, por lo general, se resolvieron dentro 1 semana en tratamiento continuado.

EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos que son listadas arriba, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante la experiencia posterior a la comercialización. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco frecuente	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$)
Rara	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$)
Muy rara	$< 1/10.000$, incluyendo reportes aislados ($< 0,01\%$)
Desconocida	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

Las reacciones adversas se presentan en la siguiente tabla.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción Adversa	Incidencia
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo DRESS [(Exantema Medicamentoso con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos) han sido reportados y se caracterizaron por erupción, síntomas constitucionales y, con poca frecuencia, disfunción orgánica, incluyendo insuficiencia hepática (ver “Advertencias y Precauciones”).]	Desconocida
Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo	Rabdomiolisis	Desconocida

SOBREDOSIS

No existe un antídoto específico para la sobredosis de INTELENCE®. La experiencia de sobredosis con INTELENCE® en seres humanos es limitada. El tratamiento de la sobredosis con INTELENCE® consiste en medidas de apoyo generales, incluido el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Dado que etravirina está altamente unida a proteínas, es poco probable que la diálisis elimine de forma significativa el principio activo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: ITINAN (inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido), código ATC: J05AG04.

Mecanismo de acción

Etravirina es un ITINAN del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Etravirina se une directamente a la transcriptasa inversa (TI) y bloquea la actividad de la ADN polimerasa ARN-dependiente y de la ADN polimerasa ADN-dependiente, al provocar una perturbación del sitio catalítico de la enzima. Etravirina puede unirse en al menos dos modos conformacionales distintos. Dentro de un modo de unión determinado, la flexibilidad de torsión de etravirina permite el acceso a numerosas variantes conformacionales, mientras que su diseño compacto le posibilita un reposicionamiento y una reorientación notable (translación y rotación) en el sitio de unión. Etravirina no inhibe las ADN polimerasas humanas α , β y γ .

Actividad antiviral *in vitro*

Etravirina presenta actividad contra cepas de laboratorio y aislados clínicos de tipo salvaje del VIH-1 en líneas de células T agudamente infectadas, células mononucleares de sangre humana periférica y monocitos/macrófagos humanos con una mediana de valores de EC₅₀ en un rango de 0,9 a 5,5 nM (es decir, 0,4 a 2,4 ng/ml).

Etravirina muestra actividad antiviral *in vitro* contra un amplio espectro de aislados primarios del grupo M (subtipos A, B, C, D, E, F, G) y del grupo O del VIH-1, con valores EC₅₀ de 0,7 a 21,7 nM. Estos valores EC₅₀ están muy por debajo del 50% del rango de concentración de toxicidad celular de 15 a > 100 μ M.

El valor EC₅₀ de etravirina para VIH-1 se incrementa en un factor medio de 5,8 en presencia de suero humano.

No se detecta ningún antagonismo entre etravirina y cualquiera de los antirretrovirales estudiados. Etravirina demostró actividad antiviral aditiva en combinación con los IPs amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, tipranavir y saquinavir; los ITIAN(t)s zalcitabina, didanosina, estavudina, abacavir y tenofovir; los ITINANs efavirenz, delavirdina y nevirapina; el inhibidor de fusión enfuvirtida; el inhibidor de transferencia de cadenas de la integrasa raltegravir y el antagonista de CCR5 maraviroc. Etravirina muestra actividad antiviral aditiva a sinérgica en combinación con los ITIANs emtricitabina, lamivudina y zidovudina.

Resistencia

En un panel de 65 cepas de VIH-1 con sustitución de un solo aminoácido en las posiciones de la TI asociadas con resistencia a ITINAN, incluyendo las más comúnmente encontradas K103N y Y181C, etravirina mostró una potente actividad antiviral contra 56 de estas cepas. Las sustituciones de aminoácidos que produjeron una mayor resistencia a etravirina en cultivos celulares son Y181I (un cambio de 13 veces el valor de EC₅₀) y Y181V (un cambio de 17 veces el valor de EC₅₀). La actividad antiviral de etravirina en cultivos celulares frente a 24 cepas del VIH-1 con múltiples sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia a ITIAN[t]s y/o IPs es comparable a la observada frente al VIH-1 de tipo salvaje.

La selección *in vitro* de cepas resistentes a etravirina a partir de tipos salvajes de VIH-1 de diversas procedencias y subtipos, así como de VIH-1 resistente a ITINAN, se llevó a cabo con inóculo viral alto y bajo. Con inóculo viral alto, la aparición de cepas resistentes a partir del tipo salvaje del VIH-1 se retrasó o previno a concentraciones de 40 nM o 200 nM. Lo mismo se observó con cepas resistentes que sufrieron las mutaciones K103N y Y181C, asociadas sólo a resistencia a los ITINAN. Con independencia del diseño experimental y la cepa del VIH-1 original, el desarrollo de resistencia a etravirina requiere, en general, varias mutaciones en la TI, de las cuales las que siguen son las más frecuentemente observadas: L100I, E138K, E138G, V179I, Y181C y M230I.

En los ensayos en Fase 3, DUET-1 y DUET-2, las mutaciones que se desarrollaron con más frecuencia en pacientes con fracaso virológico a tratamientos que contenían INTELENCE[®] fueron V179F, V179I y Y181C, las cuales suelen surgir en el contexto de otras múltiples mutaciones asociadas a resistencia a ITINAN (RAMs). En todos los ensayos llevados a cabo con INTELENCE[®] en pacientes infectados con el VIH-1, las mutaciones que aparecieron con más frecuencia fueron: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C y H221Y.

Resistencia cruzada

In vitro, se observó una resistencia cruzada limitada entre etravirina y efavirenz en 3 de las 65 cepas mutantes del VIH-1 dirigidas al sitio que contenían una mutación asociada a resistencia a ITINAN. En el resto de las cepas, las posiciones de los aminoácidos asociadas con una susceptibilidad disminuida a etravirina y efavirenz fueron diferentes. Etravirina mantiene un valor de EC₅₀ < 10 nM frente al 83% de los 6.171 aislados clínicos resistentes a delavirdina, efavirenz y/o nevirapina. No se recomienda el tratamiento de los pacientes con delavirdina, efavirenz o nevirapina después del fracaso virológico de un régimen conteniendo etravirina.

Estudios clínicos

Pacientes adultos con experiencia en el tratamiento

La evidencia de eficacia de INTELENCE[®] se basa en en los análisis de los datos de 48 semanas de 2 estudios clínicos DUET-1 y DUET-2 de Fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Estos estudios fueron idénticos en diseño y se observó en cada ensayo una eficacia similar de INTELENCE[®]. Los resultados que se muestran a continuación son los datos agrupados de ambos ensayos.

Se incluyeron pacientes infectados por el VIH-1 con experiencia en el tratamiento que tenían >5000 copias/ml de ARN del VIH-1 en plasma y 1 o más mutaciones asociadas a resistencia a ITINAN en la fase de selección o en un análisis genotípico anterior (es decir, resistencia archivada). Estos pacientes también presentaban 3 o más de las siguientes mutaciones primarias a IP: D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S o L90M, en la fase de selección, y recibían un tratamiento antirretroviral estable durante al menos 8 semanas. La asignación aleatoria se estratificó según el uso previsto de enfuvirtida (ENF) en el RB, el uso anterior de darunavir/ritonavir y la carga viral en la fase de selección. Este análisis incluyó a 612 pacientes en DUET-1 y a 591 pacientes en DUET-2, que habían completado las 48 semanas de tratamiento o discontinuaron antes.

A la semana 48, se evaluó la tasa de respuesta virológica en los pacientes que recibieron INTELENCE® (200 mg b.i.d.) junto con un RB frente a los pacientes que recibieron placebo junto con un RB. El RB consistió en darunavir/ritonavir 600/100 mg b.i.d. y, como mínimo, otros dos agentes antirretrovirales seleccionados por el investigador (ITIAN[t]s con o sin ENF). El 45,6% de los pacientes del grupo INTELENCE® y el 46,9% de los pacientes del grupo placebo utilizaron ENF en el tratamiento antirretroviral subyacente. El 25,5% de los pacientes del grupo INTELENCE® tomaban ENF por primera vez (de novo), comparado con el 26,5% en el grupo placebo. El 20,0% de los pacientes del grupo de INTELENCE® volvían a tomar ENF, comparado con el 20,4% del grupo placebo. La respuesta virológica se definió como el hecho de alcanzar una carga viral indetectable confirmada (< 50 copias/ml de ARN del VIH-1).

La tabla que aparece a continuación muestra los resultados de eficacia a la semana 48 para los pacientes en el grupo INTELENCE® y los pacientes en el grupo placebo, a partir de los datos agrupados de los ensayos DUET-1 y DUET-2.

Datos agrupados de los ensayos DUET-1 y DUET-2			
Características basales			
Mediana del ARN del VIH-1 en plasma	4,8 log ₁₀ copias/ml		
Mediana del recuento de células CD4	99 x 10 ⁶ células/l		
Resultados	INTELENCE® + RB N = 599	Placebo + RB N = 604	Diferencia en el tratamiento (IC del 95%)
Carga viral indetectable confirmada (< 50 copias/ml de ARN del VIH-1) ¹ n (%)	363 (60,6 %)	240 (39,7%)	20,9% (15,3%; 26,4%) ⁴
< 400 copias/ml de ARN del VIH-1 ¹ n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%) ⁴
Media de la disminución del log ₁₀ del ARN del VIH-1 desde el inicio (log ₁₀ copias/ml) ²	-2,25	-1,49	-0,64 (-0,82; -0,46) ³
Media del incremento del recuento de células CD4 desde el inicio (x 10 ⁶ /l) ²	98,2	72,9	24,4 (10,4; 38,5) ³
SIDA, definido como enfermedad, y/o muerte n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9; -0,9) ⁵

- 1 Imputaciones según el algoritmo TLOVR.
- 2 No completar el tratamiento se imputa como fracaso (NC = F): los pacientes que discontinuaron el tratamiento prematuramente son imputados con un cambio igual a 0 en todos los momentos posteriores al abandono.
- 3 Las diferencias en el tratamiento se basan en las medias de mínimos cuadrados de un modelo ANCOVA incluyendo los factores de estratificación. Valor $p < 0,0001$ para la disminución media del ARN del VIH-1; valor $p = 0,0006$ para el cambio medio en el recuento de células CD4.
- 4 Intervalo de confianza alrededor de la diferencia observada en las tasas de respuesta; valor $p < 0,0001$ a partir de un modelo de regresión logística, incluyendo los factores de estratificación.
- 5 Intervalo de confianza alrededor de la diferencia observada en las tasas de respuesta; valor $p = 0,0408$.

Dado que existía una interacción significativa entre el tratamiento y ENF, el análisis principal se hizo para 2 estratos de ENF (pacientes que volvían a utilizar o no utilizaban ENF frente a pacientes que utilizaban ENF *de novo*). Los resultados de la semana 48 del análisis agrupado de DUET-1 y DUET-2 demostraron que el grupo INTELENCE® fue superior al grupo placebo independientemente de si se usó ENF *de novo* o no. Para la población de pacientes que volvían a utilizar o no utilizaban ENF, la proporción de pacientes con < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 fue del 57,0% en el grupo INTELENCE®, y 33,0% en el grupo placebo (una diferencia del 24,0%, $p < 0,0001$). En el grupo de pacientes que utilizaban ENF *de novo*, el 71,2% en el grupo INTELENCE® alcanzó el objetivo de < 50 copias/ml de ARN del VIH-1, frente al 58,5% en el grupo placebo (una diferencia del 12,7%, $p=0,0199$).

En la semana 48, una cantidad significativamente menor de pacientes en el grupo INTELENCE® (35 pacientes, 5,8%) alcanzaron un punto final clínico (enfermedad definitiva de SIDA o muerte) en comparación con el grupo placebo (59 pacientes, 9,8%) ($p=0,0408$).

Resultados comunicados por los pacientes

En los ensayos DUET agrupados, los pacientes del grupo INTELENCE® mostraron a las 48 semanas una mejoría estadísticamente significativa, respecto al período basal, en la subescala de Bienestar Físico del cuestionario de Evaluación Funcional de Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (FAHI, por sus siglas en inglés) reportado por el paciente. Esta mejoría fue estadísticamente superior en los pacientes del grupo de INTELENCE®, comparada con los del grupo placebo. Para la subescala Bienestar General y Funcional, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Genotipo o fenotipo en el período basal y análisis de respuesta viral

En los ensayos DUET-1 y DUET-2, la presencia en el período basal de 3 o más de las siguientes mutaciones: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A y G190S (mutaciones asociadas a resistencia a INTELENCE®) se asoció con una disminución en la respuesta virológica a INTELENCE® (ver la tabla siguiente). Estas mutaciones individuales ocurrieron en presencia de otras mutaciones asociadas a resistencia a los ITINAN. V179F nunca se presentó sin Y181C.

Proporción de pacientes con < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 en la semana 48, según el número de mutaciones asociadas a resistencia a INTELENCE® en el período basal, en la población sin excluir el FV, de los estudios DUET agrupados

Número de mutaciones asociadas a resistencia a INTELENCE®	Pacientes que volvían a utilizar o no utilizaban enfuvirtida	
	INTELENCE® + RB % (n/N)	Placebo + RB % (n/N)

0	74,1 % (117/158)	42,7% (61/143)
1	61,3% (73/119)	38,6% (59/153)
2	64,1% (41/64)	26,2% (16/61)
≥ 3	38,3% (23/60)	28,2% (11/39)

n = número de pacientes con observaciones; N = número total de pacientes

La población analizada fueron todos los pacientes, excluyendo aquellos que abandonaron el tratamiento debido a razones distintas del fracaso virológico (sin excluir el FV).

La mutación K103N, que fue la mutación ITINAN más prevalente en los ensayos DUET-1 y DUET-2 al momento basal, no se identificó como una mutación asociada a resistencia a INTELENCE®. La presencia de esta mutación no afectó la respuesta en el grupo INTELENCE®.

El fenotipo para etravirina al momento basal (cambio en la susceptibilidad en relación con la referencia) demostró ser un factor predictivo del resultado virológico. En la tabla siguiente se muestran las tasas de respuesta evaluadas mediante el fenotipo de etravirina al momento basal. Estos grupos fenotípicos al momento basales basan en las poblaciones de pacientes seleccionados en los ensayos DUET-1 y DUET-2, y no pretenden representar valores críticos de susceptibilidad clínica definitivos para INTELENCE®. Los datos se facilitan para suministrar información a los médicos sobre la probabilidad del éxito virológico según la susceptibilidad a etravirina previa al tratamiento, en pacientes con experiencia en tratamiento.

Respuesta a INTELENCE® según el fenotipo de etravirina al momento basal: población sin excluir el FV, según los datos agrupados de los estudios DUET, en pacientes que volvían a utilizar ENF o no utilizaban ENF

Fenotipo para etravirina al momento basal (rangos de número de veces de cambio)	Cambio medio (ES) en la carga viral entre el período basal y la semana 48		Proporción de pacientes con < 50 copias/ml en la semana 48 % (n/N)	
	INTELENCE® + RB (N = 400)	Placebo + RB (N = 391)	INTELENCE® + RB (N = 400) % (n/N)	Placebo + RB (N = 391) % (n/N)
Todos los rangos	-2,37 (1,31)	-1,38 (1,49)	63% (253/400)	37% (145/391)
0-≤3	-2,58 (1,16)	-1,47 (1,46)	70% (188/267)	43% (112/262)
> 3-≤13	-2,20 (1,39)	-1,33 (1,57)	53% (39/74)	29% (22/77)
> 13	-1,64 (1,51)	-1,04 (1,46)	44% (26/59)	21% (11/52)

n = número de pacientes con observaciones; N = número total de pacientes

La población analizada fueron todos los pacientes, excluyendo aquellos que discontinuaron debido a razones distintas del fracaso virológico (sin excluir el FV)

Pacientes pediátricos con experiencia en el tratamiento (6 años hasta menos de 18 de años de edad)

PIANO es un ensayo en Fase 2 de grupo único que evalúa la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de INTELENCE® en 101 pacientes pediátricos infectados con VIH-1 con experiencia en tratamiento antirretroviral de 6 hasta menos de 18 años de edad y que pesan al menos 16 kg. El estudio inscribió pacientes que se encontraban en un régimen de tratamiento antirretroviral estable pero fracasando virológicamente, con una carga viral plasmática confirmada de ≥ 500 copias/ml de ARN del VIH-1. Se requirió sensibilidad del virus frente a INTELENCE® en la selección.

La mediana de ARN del VIH-1 en plasma basal fue de 3,9 \log_{10} copias/ml y el recuento de células CD4 basal medio fue de 385×10^6 células/l.

Se evaluó la tasa de respuesta virológica en pacientes pediátricos que recibían INTELENCE® en combinación con otros agentes. Se definió la respuesta viral como la obtención de una carga viral indetectable confirmada (< 50 copias/ml de ARN del VIH-1).

En la semana 24, el 51,5% de todos los pacientes pediátricos presentaban una carga viral indetectable confirmada de < 50 copias/ml de ARN del VIH-1. La proporción de pacientes pediátricos con un < 400 copias/ml de ARN del VIH-1 fue del 65,3%. El cambio medio en el plasma del ARN VIH-1 desde el momento basal a la semana 24 fue -1,51 \log_{10} copias/ml, y el aumento medio del recuento de células CD4 desde el momento basal fue de 112×10^6 células/l.

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

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de etravirina han sido evaluadas en voluntarios adultos sanos y en pacientes adultos y pediátricos infectados por el VIH-1 con experiencia en tratamiento. La exposición a etravirina fue ligeramente inferior en los pacientes infectados por el VIH-1 que en los pacientes sanos.

Estimados farmacocinéticos de la población de etravirina 200 mg b.i.d. en sujetos adultos infectados con VIH-1 (datos integrados de los ensayos en Fase 3 en la semana 48)*

Parámetro	Etravirina 200 mg b.i.d. N=575
AUC_{12h} (ng•h/ml)	
Media geométrica \pm desvío estándar	4522 \pm 4710
Mediana (rango)	4380 (458-59084)

C_{0h} (ng/ml)	
Media geométrica ± desvío estándar	297 ± 391
Mediana (rango)	298 (2-4852)

* Todos los sujetos infectados con VIH-1 inscriptos en los ensayos clínicos en Fase 3 recibieron darunavir/ritonavir 600/100 mg b.i.d. como parte de su régimen de base. Por lo tanto, los estimados de parámetros farmacocinéticos que se presentan en la tabla demuestran las reducciones en los parámetros farmacocinéticos de etravirina debido a la coadministración de INTELENCE[®] con darunavir/ritonavir.

Nota: La unión media de la proteína a la EC₅₀ ajustada para las células MT4 infectadas con VIH-1/IIB *in vitro* = 4 ng/ml.

Absorción

No hay disponible una formulación intravenosa de etravirina, por lo que se desconoce la biodisponibilidad absoluta de INTELENCE[®]. Después de la administración oral junto con alimentos, los niveles plasmáticos máximos de etravirina se alcanzan, generalmente, dentro de las 4 horas siguientes. En sujetos sanos, la absorción de etravirina no se ve afectada por la coadministración de ranitidina oral u omeprazol, fármacos conocidos por aumentar el pH gástrico.

Efecto de los alimentos sobre la absorción

La exposición a etravirina es similar cuando se toma después de una comida estándar de contenido calórico normal (561 kcal) o de una comida altamente calórica de alto contenido en grasas (1160 kcal). Cuando se compara con la administración tras una comida estándar de contenido calórico normal, las exposiciones disminuyeron cuando se tomó etravirina antes de una comida estándar de contenido calórico normal (17%), después de un croissant (20%) o en ayunas (51%). Por ello, para alcanzar la exposición óptima, INTELENCE[®] deberá tomarse después de una comida.

Distribución

Etravirina está unida a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 99,9%, principalmente a la albúmina (99,6%), y a la glucoproteína ácida α-1 (97,66% - 99,02%) *in vitro*. La distribución de etravirina en otros compartimentos distintos del plasma (por ejemplo, líquido cefalorraquídeo, secreciones del tracto genital) no ha sido evaluada en seres humanos.

Metabolismo

Los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos (HLMs) demuestran que etravirina sufre principalmente un metabolismo oxidativo por el sistema del citocromo hepático P450 (CYP) 3A y, a menor escala, por la familia del CYP2C seguido de glucuronidación.

Eliminación

Tras la administración de una dosis del marcador radiactivo ¹⁴C-etravirina, pudo detectarse el 93,7% y el 1,2% de la dosis administrada de ¹⁴C-etravirina en heces y orina, respectivamente. Entre el 81,2% y el 86,4% de la dosis administrada de etravirina se excretó sin modificar en las heces. No se detectó etravirina sin modificar en la orina. La vida media de eliminación terminal de etravirina fue de aproximadamente 30-40 horas.

Poblaciones especiales

Niños y adolescentes (6 años hasta menos de 18 de años de edad)

La farmacocinética de etravirina en 101 pacientes pediátricos infectados con VIH-1 con experiencia en el tratamiento, de 6 años hasta menos de 18 de años de edad y que pesaban al menos 16 kg, mostró que la posología administrada según el peso resultó en una exposición a la etravirina comparable a la de adultos que recibían INTELENCE® 200 mg b.i.d. cuando se la administraba a una dosis equivalente a 5,2 mg/kg b.i.d. La siguiente tabla resume los estimados farmacocinéticos poblacionales para etravirina AUC_{12h} y C_{0h}.

Estimados farmacocinéticos poblacionales para etravirina (todas las dosis combinadas) en pacientes pediátricos infectados con VIH-1 con experiencia en el tratamiento de 6 años hasta menos de 18 de años de edad (análisis de la semana 48 de PIANO).

Parámetro	Etravirina N=101
AUC_{12h} (ng•h/ml)	
Media geométrica ± desvío estándar	3729 ± 4305
Mediana (rango)	4560 (62-28865)
C_{0h} (ng/ml)	
Media geométrica ± desvío estándar	205 ± 342
Mediana (rango)	287 (2-2276)

Niños (menores de 6 de años de edad)

La farmacocinética de etravirina en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad está en investigación. En este momento, los datos son insuficientes para recomendar una dosis para pacientes pediátricos menores de 6 años de edad.

Personas de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional en pacientes infectados por el VIH demostró que la farmacocinética de etravirina no es sustancialmente distinta en el rango de edad (18 a 77 años) evaluado (ver “Posología y Forma de Administración” y “Advertencias y Precauciones”).

Género

No se han observado diferencias farmacocinéticas significativas entre hombres y mujeres. En los estudios se incluyó un número limitado de mujeres.

Raza

El análisis farmacocinético poblacional de etravirina en pacientes infectados por el VIH indicó que la raza no tiene un efecto aparente sobre la exposición a etravirina.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética de etravirina en pacientes con insuficiencia renal. Los resultados de un estudio de balance de masa con el marcador radiactivo ¹⁴C-etavirina demostraron que < 1,2% de la dosis de etravirina administrada se excreta en la orina. No se detectó fármaco inalterado en la orina, por lo que se espera que el impacto de la insuficiencia renal en la eliminación de etravirina sea mínimo. Dado que etravirina está altamente unida a las proteínas plasmáticas, es poco probable que sea removida de forma significativa por

hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver “Posología y Forma de Administración” y “Advertencias y Precauciones”).

Insuficiencia hepática

Etravirina se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. En un estudio en el que se compararon 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), con 8 controles equiparables y 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh (clase B) con 8 controles equiparables, la disposición farmacocinética de múltiples dosis de etravirina no se vio alterada en los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. INTELENCE® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver “Posología y Forma de Administración” y “Advertencias y Precauciones”).

Infeción concomitante por el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C

El análisis farmacocinético poblacional de los ensayos DUET-1 y DUET-2 mostró una reducción del aclaramiento de INTELENCE® en pacientes infectados por el VIH-1 que presentaban coinfección por el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C. En base al perfil de seguridad (ver “Reacciones Adversas”), se determinó que no era necesario un ajuste de la dosis en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C.

Embarazo y postparto

La exposición a etravirina total después de la toma de INTELENCE® 200 mg b.i.d. como parte de un régimen antirretroviral fue, en general, mayor durante el embarazo en comparación con el postparto (vea la siguiente tabla). Las diferencias fueron menos pronunciadas para la exposición a etravirina no unida.

En las mujeres tratadas con INTELENCE® 200 mg b.i.d., se observaron valores medios más altos de C_{\max} , AUC_{12h} y C_{\min} durante el embarazo en comparación con el postparto. Durante el 2^{do} y 3^{er} trimestre de embarazo, los valores medios de esos parámetros fueron comparables.

Resultados farmacocinéticos de etravirina total luego de la administración de etravirina 200 mg b.i.d. como parte de un régimen antirretroviral durante el segundo trimestre de embarazo, el tercer trimestre de embarazo y el postparto.

Farmacocinética de etravirina (media ± DE, mediana)	Etravirina 200 mg b.i.d. postparto N=10	Etravirina 200 mg b.i.d. 2 ^{do} trimestre N=13	Etravirina 200 mg b.i.d. 3 ^{er} trimestre N=10 ^a
C_{\min} , ng/ml	269 ± 182 (284)	383 ± 210 (346)	349 ± 103 (371)
C_{\max} , ng/ml	569 ± 261 (528)	774 ± 300 (828)	785 ± 238 (694)
AUC_{12h} , h•ng/ml	5004 ± 2521 (5246)	6617 ± 2766 (6836)	6846 ± 1482 (6028)

^a n=9 para AUC_{12h}

En cada sujeto que sirvió como control propio, y en una comparación intraindividual, los valores totales de etravirina C_{\min} , C_{\max} y AUC_{12h} fueron 1,2; 1,4 y 1,4 veces mayores, respectivamente, durante el 2^{do} trimestre de embarazo en comparación con el postparto, y 1,1; 1,4 y 1,2 veces mayores, respectivamente, durante el 3^{er} trimestre de embarazo en comparación con el postparto.

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Se han realizado estudios toxicológicos sobre etravirina en ratones, ratas, conejos y perros. En ratones, los órganos objetivo claves identificados fueron el hígado y el sistema de coagulación. Se observó miocardiopatía hemorrágica sólo en ratones macho, y se consideró secundaria a una coagulopatía grave mediada a través de la ruta metabólica de la vitamina K. Se consideró irrelevante para seres humanos. En ratas, los órganos objetivo claves identificados fueron el hígado, el tiroides y el sistema de coagulación. La exposición en ratones fue equivalente a la humana, mientras que en ratas estuvo por debajo de la exposición clínica a las dosis recomendadas. En perros, se observaron cambios en el hígado y la vesícula biliar a exposiciones aproximadamente 8 veces más altas que la exposición observada en seres humanos a las dosis recomendadas (200 mg b.i.d.).

En un estudio llevado a cabo en ratas, no hubo efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad con el tratamiento mediante INTELENCE[®] a dosis de hasta 500 mg/kg/día y niveles de exposición equivalentes a las exposiciones en seres humanos a la dosis clínicamente recomendada. No se observó teratogenicidad con etravirina en ratas (1000 mg/kg) y conejos (375 mg/kg) con niveles de exposición equivalentes a las exposiciones observadas en seres humanos a la dosis clínica recomendada. En una evaluación del desarrollo pre y postnatal en ratas, etravirina no mostró efectos sobre el desarrollo de la descendencia durante la lactancia o tras el destete cuando la madre recibió dosis de hasta 500 mg/kg y a exposiciones equivalentes a las observadas a la dosis clínica recomendada.

Etravirina fue evaluada por el potencial carcinogénico mediante la administración por medio de una sonda oral a ratones y ratas durante hasta 104 semanas. Se administraron dosis diarias de 50, 200 y 400 mg/kg a ratones y se administraron dosis de 70, 200 y 600 mg/kg a ratas. Etravirina no fue carcinogénica en ratas y en ratones macho. Se observó un aumento en la incidencia de carcinomas y adenomas hepatocelulares en los ratones hembra. La administración de etravirina no causó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de ninguna otra neoplasia benigna o maligna en ratones o ratas. Los hallazgos hepatocelulares observados en ratones hembra se consideran por lo general como específicos de los roedores, asociados con la inducción de enzimas hepáticas, y de relevancia limitada para los seres humanos. Con las dosis más altas evaluadas, las exposiciones sistémicas (en base al AUC) a etravirina fueron 0,6 veces (ratones) y entre 0,2 y 0,7 veces (ratas) en relación a las observadas en los seres humanos con la dosis terapéutica recomendada (200 mg b.i.d.).

Etravirina arrojó resultados negativos en la prueba bacteriana de mutación inversa Ames realizada *in vitro*, el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en linfocitos humanos y el ensayo *in vitro* de clastogenicidad en células de linfoma de ratón, realizados en ausencia y en

presencia del sistema de activación metabólica. Etravirina no indujo daños cromosómicos en la prueba micronuclear *in vivo* realizada en ratones.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a no más de 25°C. Consérvese en el envase original. Mantenga el envase cuidadosamente cerrado para proteger el contenido de la humedad. No retire las bolsas desecantes.

NATURALEZA Y CONTENIDO DEL RECIPIENTE

Los frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) contiene 60 comprimidos de INTELENCE® y 3 bolsas desecantes, con tapa de polipropileno (PP) a prueba de niños.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Janssen Cilag S.P.A., Vía C. Janssen Borgo San Michele N°4010, Latina, Italia.

Importado por Johnson & Johnson de Chile S.A., Av. Kennedy 5454 Piso 12, Vitacura, Santiago, Chile.

Distribuido por Novofarma Service S.A., Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, por cuenta de Johnson & Johnson de Chile S.A.

Venta bajo receta médica

Registro N°: F-20332

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janch.jnj.com

Por teléfono: 800-835-161

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: Basado en CCDS octubre, 2018.