

NOMBRE DEL PRODUCTO

INTELENCE[®] comprimidos (etravirina).

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de 100 mg contiene 100 mg de etravirina.

Cada comprimido contiene 160 mg de lactosa

Comprimido de color blanco a blanquecino, ovalado, con la inscripción “T125” en un lado y “100” en el otro.

Cada comprimido de 200 mg contiene 200 mg de etravirina.

Comprimido rectangular de color blanco a blanquecino, biconvexo, con la impresión “T200” por una cara.

Para conocer los excipientes, véase “Lista de excipientes”.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de 100 mg: Comprimido de color blanco a blanquecino, ovalado, con la inscripción “T125” en un lado y “100” en el otro.

Comprimido de 200 mg: Comprimido rectangular de color blanco a blanquecino, biconvexo, con la impresión “T200” por una cara.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones

INTELENCE[®], combinado con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana del tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos con experiencia en tratamiento antirretroviral, incluidas aquellas personas que presentan resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN).

Esta indicación se basa en los resultados de los análisis de la semana 48, procedentes de 2 ensayos clínicos en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo llevados a cabo en pacientes con experiencia en tratamientos antirretrovirales y resistencia a los ITINAN (presente en la fase de cribado y/o desarrollada más tarde) y a los inhibidores de la proteasa (IP), en los que observó que INTELENCE[®] administrado con un tratamiento de base (TB) era estadísticamente superior a placebo con un TB, respecto a la proporción de pacientes que alcanzaron una carga viral indetectable confirmada (< 50 copias/ml de ARN del VIH-1) y al incremento en el recuento de células CD4 desde el período basal (véase Propiedades farmacodinámicas).

La administración de INTELENCE[®] deberá guiarse por el historial de tratamientos del paciente y, cuando sea posible, por pruebas de resistencia vírica. En pacientes en los que no funciona el tratamiento combinado de un ITINAN e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN/ITIANt), no se recomienda utilizar INTELENCE[®] en combinación sólo con ITIAN/ITIANt.

Posología y forma de administración

INTELENCE[®] se debe administrar siempre junto con otros medicamentos antirretrovirales.

Adultos

La dosis recomendada de INTELENCE[®] es de 200 mg (un comprimido de 200 mg o dos comprimidos de 100 mg) por vía oral dos veces al día (2v/d) después de una comida (véase Propiedades farmacocinéticas). Se deberá indicar a los pacientes que trague el comprimido o comprimidos enteros con líquido; por ejemplo, con agua.

Los pacientes que no puedan tragar el comprimido o comprimidos INTELENCE® enteros pueden disolverlos en un vaso de agua. Una vez disuelto el fármaco, los pacientes deberán remover bien la solución y beberla inmediatamente. Enjuagarán el vaso con agua varias veces y beberán su contenido para asegurarse de que ingieren la dosis completa.

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

No se recomienda el tratamiento con INTELENCE® en niños y adolescentes. La seguridad y eficacia de INTELENCE® en este tipo de población se encuentra en fase de investigación (véase Propiedades farmacocinéticas).

Ancianos

La información de la que se dispone es limitada para este grupo (véase Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A o B en la clasificación de Child-Pugh). La farmacocinética de INTELENCE® en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C en la clasificación de Child-Pugh) no ha sido estudiada (véase Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

No se requieren un ajuste especial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (véase Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas).

Si el paciente se salta una dosis de INTELENCE® y no han transcurrido más de 6 horas desde el momento en que suele tomarla, deberá hacerlo, después de una comida, tan pronto como sea posible, y tomar la siguiente dosis de INTELENCE® a la hora habitual. Si el paciente se salta una dosis de INTELENCE® pero han transcurrido más de 6 horas desde el momento en que suele tomarla, no deberá tomar ya esa dosis, y deberá tomar la siguiente a la hora habitual.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a etravirina o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Deberá advertirse a los pacientes que el actual tratamiento antirretroviral no cura la infección por VIH y que no se ha demostrado que prevenga la transmisión del virus a otras personas a través de la sangre o de las relaciones sexuales. Deberán, por ello, seguir tomándose las precauciones pertinentes.

Se están llevando a cabo estudios clínicos con niños y adolescentes (de entre 6 y 17 años, ambos inclusive) infectados por el VIH-1.

Reacciones de hipersensibilidad y cutáneas graves

Se han descrito reacciones cutáneas graves, potencialmente mortales y mortales a INTELENCE®; raramente se ha comunicado síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (< 0,1%). Asimismo, se ha informado también de reacciones de hipersensibilidad incluida la erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), caracterizadas por exantema, síntomas constitucionales y, en algunos casos, disfunción orgánica, incluida insuficiencia hepática. (véase Reacciones adversas).

Interrumpa el tratamiento con INTELENCE® de inmediato si se observan indicios o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves (entre otros, exantema grave o exantema acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis, eosinofilia). Se debe

monitorizar el estado clínico, incluidas las transaminasas hepáticas, e iniciar el tratamiento adecuado. Si no se detiene el tratamiento con INTELENCE® en cuanto aparezca el exantema grave, podría producirse una reacción potencialmente mortal.

Erupciones

Se informaron erupciones con INTELENCE. En la mayoría de los casos, la erupción fue leve a moderada, se presentó en la segunda semana de tratamiento y fue poco frecuente después de la semana 4. La erupción era mayormente autolimitante y en general se resolvió en 1 o 2 semanas de tratamiento continuado. La incidencia de las erupciones fue mayor en las mujeres (ver Reacciones adversas).

Ancianos

La experiencia con pacientes geriátricos es limitada: En los ensayos en fase III, 6 pacientes con 65 o más años de edad y 53 pacientes con edades comprendidas entre los 56 y los 64 años recibieron INTELENCE®. El tipo y la incidencia de efectos adversos en pacientes de más de 55 años fueron similares a los de los pacientes más jóvenes (véase Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con patologías coexistentes

Insuficiencia hepática

Etravirina se metaboliza y elimina principalmente por el hígado y se une fuertemente a las proteínas plasmáticas. Se pueden esperar efectos de la fracción no unida (no han sido estudiados) y 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 (véase Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Enfermedad renal

Puesto que el aclaramiento renal de etravirina es insignificante (< 1,2%), no se prevé disminución del aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal. No se requieren precauciones especiales ni ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Dado que etravirina está ligado en gran medida a las proteínas plasmáticas, no es probable que se elimine de forma significativa por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal (véase Posología y forma de administración y 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, hoy por hoy, desconocidas. Los conocimientos sobre el mecanismo de acción son incompletos. Se ha trabajado con la hipótesis de que existe una conexión entre la lipomatosis visceral y los IP, y entre la lipoatrofia y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN). Se ha asociado un riesgo más alto de lipodistrofia a factores individuales, como la mayor edad de los pacientes, y a factores relacionados con los medicamentos, como la mayor duración de los tratamientos antirretrovirales y las alteraciones metabólicas asociadas. La exploración física deberá incluir la evaluación de indicios físicos de redistribución de la grasa corporal (véase Reacciones adversas).

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia grave al comenzar el TARC, puede producirse una reacción inflamatoria debida a patógenos oportunistas residuales o asintomáticos, causando un estado clínico grave o un empeoramiento de

los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses del tratamiento antirretroviral combinado. Son ejemplos claros la retinitis por citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o locales y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Cualquier síntoma inflamatorio deberá ser examinado y tratado cuando sea necesario. Se ha informado la presencia de trastornos autoinmunes como la enfermedad de Graves en el contexto de la reconstitución inmunitaria; sin embargo, el momento de comienzo es más variable y puede ocurrir muchos meses después de iniciar el tratamiento (véase 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 en las articulaciones, rigidez en las articulaciones o dificultad del movimiento.

Interacciones con otros medicamentos

Para información relativa a las interacciones con otros medicamentos véase Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones

Medicamentos que afectan a la exposición a etravirina

La etravirina se metaboliza por la acción del citocromo P450 (CYP) 3A, CYP2C9 y CYP2C19 y a continuación tiene lugar la glucuronidación de los metabolitos por la acción de la uridina difosfato glucuronosil transferasa (UDPGT). Los medicamentos que inducen la CYP3A, CYP2C9 o CYP2C19 pueden aumentar el aclaramiento de etravirina, dando lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de etravirina. La administración conjunta de INTELENCE[®] y medicamentos que inhiben la CYP3A, CYP2C9 o CYP2C19 puede disminuir el aclaramiento de etravirina, y puede dar lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de etravirina.

Medicamentos que se ven afectados por el uso de etravirina

Etravirina es un inductor débil de la CYP3A. La administración conjunta de INTELENCE[®] y medicamentos metabolizados principalmente por la CYP3A puede producir un decremento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, que podría a su vez disminuir o acortar su efecto terapéutico. Etravirina es un inhibidor débil de la CYP2C9 y CYP2C19. Además, la etravirina es un inhibidor débil de la glicoproteína P, pero no un sustrato. La administración conjunta con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C9 o CYP2C19, o bien transportados por la glicoproteína P, podría tener como resultado el aumento de la concentración plasmática de dichos medicamentos, lo que, a su vez, podría aumentar o prolongar su efecto terapéutico o las reacciones adversas.

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

Tabla de interacciones*

Las interacciones entre etravirina y ciertos medicamentos administrados conjuntamente se listan en las tablas siguientes (el incremento se indica como “↑”, la disminución como “↓”, la ausencia de cambios como “↔”, no determinado como “ND”, una vez al día como “1v/d”, una vez al día por la mañana como “1v/m” y dos veces al día como “2v/d”).

Interacciones farmacológicas – Etravirina administrado conjuntamente con medicamentos antirretrovirales

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Medicamento evaluado	AUC	C_{mín}
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN)				
ITINAN (p.ej., efavirenz, nevirapina, delavirdina, rilpivirina)	No se recomienda administrar INTELENCE® conjuntamente con otros ITINAN			
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN/ITIANt)				
Didanosina	400 1v/d	Didanosina Etravirina	↔ ↔	ND ↔
		La combinación de INTELENCE® y didanosina puede administrarse sin ajuste de dosis. Dado que didanosina se administra con el estómago vacío, se tomará 1 hora antes o 2 horas después de INTELENCE® (que deberá administrarse después de una comida).		
Tenofovir disoproxil fumarato	300 1v/d	Tenofovir Etravirina	↔ ↓ 19%	↑ 19% ↓ 18%
		La combinación de INTELENCE® y tenofovir disoproxil fumarato puede administrarse sin ajuste de dosis.		
Otros ITIAN	Dada la vía de eliminación principalmente renal de otros ITIAN (p. ej., abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina y zidovudina), no se espera que estos medicamentos presenten interacciones con INTELENCE®.			
Inhibidores de la proteasa (IP) del VIH – No reforzados (es decir, sin administración conjunta de ritonavir a dosis bajas)				
Atazanavir, no reforzado	400 1v/d	Atazanavir Etravirina	↓ 17% ↑ 50%	↓ 47% ↑ 58%
		No se recomienda administrar INTELENCE® conjuntamente con atazanavir no reforzado.		
Ritonavir	El uso concomitante de INTELENCE® con la dosis completa de ritonavir (600 mg 2v/d) puede originar una disminución importante de las concentraciones plasmáticas de etravirina. Esto puede dar lugar a la pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE®. No se recomienda administrar INTELENCE® conjuntamente con ritonavir a dosis completas (600 mg 2v/d).			
Nelfinavir	El uso concomitante de INTELENCE® con nelfinavir puede originar un incremento de las concentraciones plasmáticas de nelfinavir.			

Fosamprenavir, no reforzado El uso concomitante de INTELENCE® con fosamprenavir no reforzado puede originar un incremento de las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Otros IP no reforzados No se recomienda administrar INTELENCE® conjuntamente con otros IP no reforzados (incluidos indinavir y saquinavir).

Inhibidores de la proteasa (IP) del VIH – Reforzados (con ritonavir a dosis bajas)				
Tipranavir/ritonavir	500/200 2v/d	Tipranavir	↑ 18%	↑ 24%
		Etravirina	↓ 76%	↓ 82%
No se recomienda administrar INTELENCE® conjuntamente con tipranavir/ritonavir.				
Fosamprenavir/ritonavir	700/100 2v/d	Amprenavir	↑ 69%	↑ 77%
		Etravirina	↔	↔
Amprenavir y fosamprenavir/ritonavir pueden requerir ajuste de dosis cuando se administran conjuntamente con INTELENCE®.				
Atazanavir/ritonavir	300/100 1v/d	Atazanavir	↓ 14%	↓ 38%
		Etravirina	↑ 30%	↑ 26%
La combinación de INTELENCE® y atazanavir/ritonavir puede administrarse sin ajuste de dosis.				
Darunavir/ritonavir	600/100 2v/d	Darunavir	↔	↔
		Etravirina	↓ 37%	↓ 49%
La combinación de INTELENCE® y darunavir/ritonavir puede administrarse sin ajuste de dosis.				
Lopinavir/ritonavir (cápsulas de gel blandas)	400/100 2v/d	Lopinavir	↓ 20%	↓ 8%
		Etravirina	↑ 17%	↑ 23%
La combinación de INTELENCE® y lopinavir/ritonavir (cápsulas de gel blandas) puede administrarse sin ajuste de dosis.				
Lopinavir/ritonavir (comprimido fundido por extrusión)	400/100 2v/d	Lopinavir	↔	↓ 20%
		Etravirina	↓ 35%	↓ 45%
La combinación de INTELENCE® y lopinavir/ritonavir (comprimidos fundidos por extrusión) puede administrarse sin ajuste de dosis.				
Saquinavir/ritonavir (cápsulas de gel blandas)	1000/100 2v/d	Saquinavir	↔	↓ 20%
		Etravirina	↓ 33%	↓ 29%
La combinación de INTELENCE® y saquinavir/ritonavir puede administrarse sin ajuste de dosis.				
Inhibidores de la proteasa del VIH doblemente reforzados				
Lopinavir/saquinavir/ritonavir	400/800-1000/100 2v/d	Lopinavir	↓ 18%	↓ 24%
		Saquinavir	↓ 13%	↓ 13%
		Etravirina	↔	↔

La combinación de INTELENCE® y lopinavir/saquinavir/ritonavir puede administrarse sin ajuste de dosis.

Antagonistas de CCR5				
Maraviroc	300 2v/d	Maraviroc	↓ 53%	↓ 39%
		Etravirina	↔	↔
El uso simultáneo de INTELENCE® con maraviroc puede reducir significativamente la concentración de maraviroc en plasma. Cuando INTELENCE® se administre conjuntamente con maraviroc en ausencia de un inhibidor potente de CYP3A (p.ej., un inhibidor de proteasa reforzado), la dosis recomendada de maraviroc es 600 mg 2v/d. No es necesario ajustar la dosis de INTELENCE®.				
Maraviroc/darunavir/ ritonavir	150/600/100 2v/d	Maraviroc	↑ 3,1 veces*	↑ 5,3 veces*
		Etravirina	↔	↔
Cuando INTELENCE® se administre conjuntamente con maraviroc en presencia de un inhibidor potente de CYP3A (p.ej., un inhibidor de proteasa reforzado), consulte la dosis recomendada en la información de prescripción de maraviroc, tratando INTELENCE® como un inductor de CYP3A (como efavirenz). No es necesario ajustar la dosis de INTELENCE®. * en comparación con maraviroc 150 mg 2v/d				
Inhibidores de la fusión				
Enfuvirtida	90 2v/d	Enfuvirtida	ND	ND
		Etravirina*	↔	↔
No se espera interacción para INTELENCE® o para enfuvirtida cuando se administran conjuntamente. * basado en un análisis farmacocinético de población				
Inhibidores de la integrasa (transfiere el ADN vírico a la célula)				
Elvitegravir/ritonavir	150/100 1v/d	Elvitegravir	↔	ND
		Ritonavir	↔	ND
		Etravirina	↔	ND
Se pueden combinar INTELENCE® y elvitegravir/ritonavir sin ajustar la dosis.				
Raltegravir	400 2v/d	Raltegravir	↓ 10%	↓ 34%
		Etravirina	↔	↔
La combinación de INTELENCE® y raltegravir puede administrarse sin ajuste de dosis.				

Interacciones farmacológicas – Etravirina administrado conjuntamente con medicamentos no antirretrovirales

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Medicamento evaluado	AUC	C _{mín}
Antiarrítmicos				
Digoxina	0,5 mg dosis única	Digoxina	↑ 18%	ND
		Etravirina	↔	↔

Se pueden combinar INTELENCE® y digoxina sin ajustar la dosis. Se recomienda supervisar los niveles de digoxina cuando se combina con INTELENCE®.

Amiodarona Bepidilo Disopiramida Flecainida Lidocaína (sistémica) Mexiletina Propafenona Quinidina	Las concentraciones de estos antiarrítmicos pueden disminuir cuando se administran conjuntamente con INTELENCE®. Es necesario garantizar la precaución y se recomienda el control terapéutico, cuando sea posible, de la concentración de los fármacos antiarrítmicos cuando se administran conjuntamente con INTELENCE®.
---	---

Anticoagulantes

Warfarina	Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas por la administración conjunta de INTELENCE®. Se recomienda vigilar el cociente internacional normalizado (INR) cuando se combine warfarina con INTELENCE®.
-----------	---

Anticonvulsivos

Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína son inductores de las enzimas del CYP450. No deberá administrarse INTELENCE® junto con carbamazepina, fenobarbital o fenitoína, ya que ello podría conducir a una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de etravirina. Esto puede dar lugar a la pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE®.
--	---

Antifúngicos

Fluconazol	200 1v/m	Fluconazol	↔	↔
		Etravirina	↑ 86%	↑ 109%

La incidencia de reacciones adversas fue parecida en pacientes con administración conjunta de fluconazol e INTELENCE® o placebo en los ensayos de fase III. La combinación de INTELENCE® y fluconazol puede administrarse sin ajuste de dosis.

Voriconazol	200 2v/d	Voriconazol	↑ 14%	↑ 23%
		Etravirina	↑ 36%	↑ 52%

La combinación de INTELENCE® y voriconazol puede administrarse sin ajuste de dosis.

Itraconazol Ketoconazol Posaconazol	Posaconazol, un potente inhibidor de la CYP3A, podría aumentar las concentraciones plasmáticas de la etravirina. Itraconazol y ketoconazol son inhibidores potentes, así como sustratos de la CYP3A. El uso sistémico concomitante de itraconazol o ketoconazol e INTELENCE® puede incrementar las concentraciones plasmáticas de etravirina. Al mismo tiempo, las concentraciones plasmáticas de itraconazol o ketoconazol pueden verse disminuidas por INTELENCE®. La combinación de INTELENCE® con estos antifúngicos puede administrarse sin ajuste de dosis.
---	---

Antiinfecciosos

Azitromicina	Teniendo en cuenta la vía de eliminación renal de azitromicina, no se esperan interacciones farmacológicas entre este fármaco y INTELENCE®.			
Claritromicina	500 2v/d	Claritromicina	↓ 39%	↓ 53%
		14-hidroxi-claritromicina	↑ 21%	↔
		Etravirina	↑ 42%	↑ 46%
La exposición a claritromicina disminuyó con la administración de etravirina; sin embargo, las concentraciones del metabolito activo 14-hidroxi-claritromicina aumentaron. Dado que el derivado 14-hidroxi-claritromicina presenta una actividad reducida frente al complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), la actividad global contra este patógeno puede verse alterada; por ello, deberán considerarse otras alternativas, como azitromicina, en el tratamiento del MAC.				

Antipalúdicos				
Arteméter / Lumefantrina	80/480 mg, 6 dosis a 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas	Arteméter	↓ 38%	↓ 18%
		Dihidroartemisinina	↓ 15%	↓ 17%
		Lumefantrina	↓ 13%	↔
		Etravirina	↔	↔

No se necesita ajuste de dosis para INTELENCE®. Se debe tener cuidado al administrar en forma conjunta INTELENCE® y arteméter/lumefantrina ya que se desconoce si la reducción de la exposición al arteméter 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 del CYP450. No deberá administrarse INTELENCE® junto con rifampicina o rifapentina, ya que ello puede conducir a una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de etravirina. Esto puede dar lugar a la pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE®.			
Rifabutina	300 1v/d	Rifabutina	↓ 17%	↓ 24%
		25-O-desacetilrifabutina	↓ 17%	↓ 22%
		Etravirina	↓ 37%	↓ 35%

Si INTELENCE® no se administra junto con un inhibidor de la proteasa reforzado, se puede utilizar INTELENCE® y rifabutina sin ajuste de la dosis.

Si INTELENCE® se administra con darunavir, lopinavir o saquinavir reforzados, la combinación con rifabutina se debe administrar con precaución dado el potencial de reducciones significativas en la exposición a la etravirina.

Si INTELENCE® se administra con rifabutina y un inhibidor de la proteasa reforzado, la dosis recomendada de rifabutina se calculará según la información sobre la prescripción para el componente inhibidor de la proteasa reforzado del régimen.

Benzodiazepinas

Diazepam	El uso concomitante de diazepam y INTELENCE® puede incrementar las concentraciones plasmáticas de diazepam.
----------	---

Corticosteroides

Dexametasona (sistémica)	Dexametasona sistémica induce la síntesis de la CYP3A y puede, por tanto, reducir las concentraciones plasmáticas de etravirina. Esto puede dar lugar a la pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE®. Dexametasona sistémica deberá utilizarse con precaución o deberán considerarse otras alternativas, en particular en casos de uso prolongado.
--------------------------	---

Anticonceptivos estrogénicos

Etinilestradiol	0,035 1v/d	Etinilestradiol	↑ 22%	↔
Noretindrona	1 1v/d	Noretindrona	↔	↓ 22%
		Etravirina	↔	↔

La combinación de INTELENCE® y anticonceptivos estrogénicos y/o progestérgicos puede administrarse sin ajuste de dosis.

Antivirales de acción directa sobre el virus de la Hepatitis C (VHC)

Ribavirina	En función a la vía de eliminación renal de la ribavirina, no se prevén interacciones medicamentosas entre ribavirina e INTELENCE®.
------------	---

Telaprevir	750 mg c/8h	Telaprevir	↓ 16%	↓ 25%
		Etravirina	↔	↔

La combinación de INTELENCE® y telaprevir puede usarse sin ajustes de dosis.

Productos fitoterapéuticos

Hipérico o hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	INTELENCE® no deberá administrarse junto con productos que contengan hipérico, ya que ello puede conducir a descensos importantes de las concentraciones plasmáticas de etravirina. Esto puede dar lugar a la pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE®.
---	---

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Atorvastatina	40 1v/d	Atorvastatina	↓ 37%	ND
		2-hidroxi-atorvastatina	↑ 27%	ND
		Etravirina	↔	↔

Puede ser necesario ajustar la dosis de atorvastatina para conseguir la respuesta clínica cuando se administra junto con INTELENCE®.

Fluvastatina	No se espera interacción entre pravastatina y INTELENCE®.			
Lovastatina	Lovastatina, rosuvastatina y simvastatina son sustratos de la CYP3A, y su administración junto con INTELENCE® puede disminuir las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Fluvastatina, rosuvastatina y, a menor escala, pitavastatina, son metabolizados por la CYP2C9, y su administración junto con INTELENCE® puede aumentar las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Puede ser necesario ajustar la dosis de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.			
Pitavastatina				
Pravastatina				
Rosuvastatina				
Simvastatina				

Antagonistas de los receptores H₂

Ranitidina	150 2v/d	Etravirina	↓ 14%	ND
INTELENCE® puede administrarse junto con antagonistas de los receptores H ₂ sin necesidad de ajuste de dosis.				

Inmunosupresores

Ciclosporina	La administración conjunta de inmunosupresores sistémicos deberá realizarse con precaución, ya que las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus o tacrolimus pueden verse afectadas por la toma conjunta de INTELENCE®.			
Sirolimus				
Tacrolimus				

Analgésicos narcóticos

Metadona	la dosis individual varía entre 60 y 130 mg/día	R(-) metadona	↔	↔
		S(+) metadona	↔	↔
		Etravirina	↔	↔
No se requieren cambios en la dosis de metadona, basados en el estado clínico, ni durante la administración conjunta con INTELENCE® ni posteriormente.				

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5)

Sildenafil	50 mg en una sola dosis	Sildenafil	↓ 57%	ND
Vardenafilo				
Tadalafilo		N-desmetil-sildenafil	↓ 41%	ND
El uso concomitante de inhibidores de la PDE-5 con INTELENCE® puede requerir un ajuste de la dosis del inhibidor de la PDE-5 para conseguir el efecto clínico deseado.				

Inhibidores de agregación plaquetaria

Clopidogrel	Es posible que la administración concomitante de INTELENCE® y clopidogrel pueda reducir la activación de su metabolito activo. Por lo tanto, se recomienda considerar otras alternativas al clopidogrel.			
-------------	--	--	--	--

Inhibidores de la bomba de protones

Omeprazol	40 1v/d	Etravirina	↑ 41%	ND
INTELENCE® puede administrarse junto con inhibidores de la bomba de protones sin necesidad de ajuste de la dosis.				

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Paroxetina	20 1v/d	Paroxetina	↔	↓ 13%
		Etravirina	↔	↔
INTELENCE® puede administrarse junto con paroxetina sin necesidad de ajuste de la dosis.				

* En los estudios sobre interacciones medicamentosas, se utilizaron diferentes formulaciones y/o dosis de INTELENCE[®] que produjeron exposiciones similares; por lo tanto, las interacciones relevantes para una formulación lo son también para 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 (véase Datos preclínicos de seguridad).

INTELENCE[®] sólo deberá usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo.

Lactancia

Se ignora si etravirina se excreta en la leche humana. Tanto a causa de la potencial transmisión del VIH como por la posibilidad de efectos adversos en los lactantes, deberá indicarse a las madres que no amamenten a sus hijos si están siendo tratadas con INTELENCE[®].

Fertilidad

No se dispone de información 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 (véase Datos preclínicos de seguridad).

Efectos 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 hay evidencia de que INTELENCE[®] pueda alterar la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar máquinas; sin embargo, deberá tenerse en cuenta el perfil de reacciones farmacológicas adversas de INTELENCE[®] (véase Reacciones adversas).

Reacciones adversas

Reacciones adversas al medicamento identificadas durante los ensayos clínicos

La valoración del grado de seguridad se basa en todos los datos agrupados de 1203 pacientes, procedentes de los ensayos de fase III, controlados por placebo, DUET-1 y DUET-2, en pacientes adultos con experiencia en tratamientos antirretrovirales, infectados por el VIH-1, de los cuales 599 recibieron INTELENCE[®] (200 mg 2v/d) (véase Propiedades farmacodinámicas). En estos ensayos agrupados, la mediana de la exposición para los pacientes en el grupo de INTELENCE[®] y en el grupo placebo fue de 52,3 y 51,0 semanas, respectivamente.

Las reacciones adversas (RA) al fármaco de las que se informó con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) y cuya gravedad fue al menos el grado 2 fueron erupción (10,0% en el grupo de INTELENCE[®] y 3,5% en el grupo placebo), diarrea (7,0% en el grupo de INTELENCE[®] y 11,3% en el grupo placebo), hipertrigliceridemia (6,3% en el grupo de INTELENCE[®] y 4,3% en el grupo placebo) y náuseas (5,2% en el grupo de INTELENCE[®] y 4,8% en el grupo placebo) (ver la tabla siguiente).

La mayoría de las RA comunicadas durante el tratamiento con INTELENCE[®] presentaron una gravedad de grado 1 o 2. Se notificaron reacciones adversas de grado 3 o 4 en el 22,2% y 17,2% de los pacientes tratados con INTELENCE[®] y placebo, respectivamente. Las RA más frecuentes de grado 3 o 4 fueron hipertrigliceridemia (4,2% en el grupo tratado con INTELENCE[®] y 2,3% en el grupo tratado con placebo), hipercolesterolemia (2,2% en el grupo tratado con INTELENCE[®] y 2,3% en el grupo tratado con placebo), fallo renal (2,0% en el grupo tratado con INTELENCE[®] y 1,2% en el grupo tratado con placebo) y anemia (1,7% en el grupo

tratado con INTELENCE® y 1,3% en el grupo tratado con placebo). Para conocer las anomalías analíticas (de grado 3 o 4) aparecidas durante el tratamiento, comunicadas en el 2% o más de los pacientes tratados con INTELENCE®, consúltese la tabla “Anomalías analíticas durante el tratamiento”. El resto de las RA de grado 3 y/o 4 se comunicaron en menos del 1,5% de los pacientes tratados con INTELENCE®. El 5,2% de los pacientes del grupo de INTELENCE® abandonaron el tratamiento debido a RA, comparado con el 2,6% del grupo placebo. Las RA más comunes que condujeron al abandono fueron las erupciones cutáneas (2,2% en el grupo de 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 continuo (véase Advertencias y precauciones especiales de empleo). La incidencia de erupciones era más alta en mujeres que en hombres en el grupo de INTELENCE® en los ensayos DUET (se informaron erupciones \geq Grado 2 en 9/60 [15,0%] mujeres versus 51/539 [9,5%] hombres; se informaron abandonos debido a las erupciones en 3/60 [5,0%] mujeres versus 10/539 [1,9%] hombres) (véase Advertencias y precauciones) En pacientes con antecedentes de erupciones cutáneas relacionadas con los ITINAN, no hubo un incremento aparente del riesgo de desarrollo de erupciones relacionadas con INTELENCE®, en comparación con los pacientes que no presentaban tales antecedentes.

En la tabla siguiente se resumen las RA de intensidad moderada o superior (\geq grado 2) y comunicadas en \geq 1% de los pacientes tratados con INTELENCE®. Las RA se clasifican por Categoría de órgano o sistema (SOC) y frecuencia. Las anomalías analíticas que se consideran RA se incluyen en una de las tablas siguientes (véase Anomalías analíticas de grado 3 o 4 presentadas durante el tratamiento y comunicadas en \geq 2% de los pacientes).

Reacciones adversas de intensidad moderada o superior (\geq grado 2) y comunicadas en \geq 1% de los pacientes adultos tratados con INTELENCE®		
Ensayos DUET-1 y DUET-2		
Categoría de órgano o sistema (SOC)	INTELENCE® + TB N=599	Placebo + TB N=604
Reacción adversa al medicamento		
Trastornos cardíacos		
Infarto de miocardio	1,3%	0,3%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
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 por 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		
Erupciones	10,0%	3,5%
Lipohipertrofia	1,0%	0,3%
Sudor nocturno	1,0%	1,0%
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Hipertrigliceridemia	6,3%	4,3%
Hipercolesterolemia	4,3%	3,6%
Hiperlipidemia	2,5%	1,3%
Hiperglucemia	1,5%	0,7%
Diabetes mellitus	1,3%	0,2%
Trastornos vasculares		
Hipertensión	3,2%	2,5%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	3,5%	4,6%
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	2,7%	2,8%
Ansiedad	1,7%	2,6%

Las RA de intensidad moderada o superior (\geq grado 2) aparecidas durante el tratamiento y presentadas 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, alteración de la atención, hiperinsomnio, temblores
- 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, estreñimiento, sequedad de boca, hematemesis, arcadas, estomatitis
- trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurigo, hiperhidrosis, piel seca, cara hinchada
- trastornos metabólicos y nutricionales: anorexia, dislipidemia
- trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: lentitud
- trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad al fármaco, síndrome de reconstitución inmune
- trastornos hepatobiliares: hepatomegalia, hepatitis citolítica, esteatosis hepática, hepatitis
- trastornos del sistema reproductor y las glándulas mamarias: ginecomastia
- trastornos psiquiátricos: trastornos del sueño, sueños anómalos, estados de confusión, desorientación, nerviosismo, pesadillas.

Otras RA de, como mínimo, intensidad moderada, observadas en otros ensayos, fueron lipodistrofia, edema angioneurótico, eritema multiforme e ictus hemorrágico, cada una de ellas comunicada en un porcentaje de pacientes no superior al 0,5%. Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson (poco frecuente; $< 0,1\%$) y necrólisis epidérmica tóxica (muy poco frecuente; $< 0,01\%$) durante el desarrollo clínico de INTELENCE[®].

Anomalías analíticas

Las anomalías analíticas (de grado 3 o 4) aparecidas durante el tratamiento, consideradas RA y comunicadas en el 2% o más de los pacientes tratados con INTELENCE[®], se muestran en la tabla siguiente.

Anomalías analíticas de grado 3 o 4 presentadas durante el tratamiento y comunicadas en $\geq 2\%$ de los pacientes			
Ensayos DUET-1 y DUET-2 agrupados			
Parámetro analítico Término preferido, n (%)	Grado DAIDS de toxicidad	INTELENCE[®] + TB N=599	Placebo + TB 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)
Lípasa		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 leucocitos		12 (2,0)	26 (4,3)
grado 3	1,0-1,499 giga/l 1000-1499/mm ³	6 (1,0)	22 (3,6)
grado 4	< 1,0 giga/l < 1000/mm ³	6 (1,0)	4 (0,7)
RECUESTO 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)
Lipoproteínas 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 de glucosa elevados		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 normal

Lipodistrofia

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado a la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados por el VIH, incluyendo pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, incremento de grasa intraabdominal y visceral, hipertrofia mamaria y acumulación de grasa dorsocervical (cuello de bisonte) (véase Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el 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). Se ha informado la presencia de trastornos autoinmunes como la enfermedad de Graves en el contexto de la reconstitución inmunitaria (véase Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Información complementaria sobre poblaciones especiales

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

Entre los pacientes coinfectados (n=139) que participaron en los análisis combinados de los estudios DUET 1 y DUET 2, se produjo un aumento de la AST de grado 3 o 4 en el 9,7% de los 72 pacientes del grupo tratado con INTELENCE[®] y en el 6,0% de los 67 pacientes del grupo tratado con placebo. Asimismo, se produjo un aumento de la ALT de grado 3 o 4 en el 11,1% de los pacientes del grupo tratado con INTELENCE[®] y en el 7,5% de los pacientes del grupo tratado con placebo. Entre los pacientes coinfectados, el 1,4% de los tratados con INTELENCE[®] y el 3,0% de los del grupo placebo abandonaron el tratamiento debido a trastornos hepatobiliares. Se considera adecuado el control clínico estándar de los pacientes con hepatitis crónica.

Reacciones adversas a la medicación identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con INTELENCE[®]

Trastornos del sistema inmunitario

Asimismo, se ha informado también de reacciones de hipersensibilidad, incluida la erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), caracterizadas por exantema, síntomas constitucionales y, en algunos casos, disfunción orgánica, incluida insuficiencia hepática (véase Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

rabdomiólisis

Sobredosis

Tratamiento

No existe un antídoto específico para la sobredosis de INTELENCE[®]. Se conocen pocos casos de sobredosis por INTELENCE[®] en seres humanos. El tratamiento de la sobredosis de INTELENCE[®] consiste en medidas de apoyo generales, incluido el control de las constantes vitales y la observación del estado clínico del paciente. De prescribirse, debería procederse a la eliminación del principio activo no absorbido mediante vómitos o lavado gástrico.

También puede aplicarse la administración de carbón activado para facilitar la eliminación del principio activo no absorbido. Puesto que etravirina está muy ligado a

proteínas, es poco probable que la diálisis elimine de forma significativa el principio activo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN).

Código ATC: aún no asignado.

Mecanismo de acción

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

Actividad antiviral in vitro

Etravirina presenta actividad contra cepas de laboratorio y aislados clínicos naturales del VIH-1 en líneas de células T gravemente 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 (0,4 a 2,4 ng/ml).

Etravirina muestra actividad antivírica *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 µM.

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

No se detecta ningún antagonismo entre etravirina y cualquiera de los antirretrovirales estudiados. Etravirina dio muestras de actividad antivírica aditiva en combinación con los IP amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, tipranavir y saquinavir; los ITIAN/ITIANt zalcitabina, didanosina, estavudina, abacavir y tenofovir; los ITINAN efavirenz, delavirdina y nevirapina, inhibidor de la fusión enfuvirtida, inhibidor de la integrasa raltegravir, y maraviroc, antagonista del CCR5. Etravirina muestra actividad antivírica de aditiva a sinérgica en combinación con los ITIAN 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 RT asociadas a la resistencia a los ITINAN, incluyendo las más comúnmente encontradas K103N y Y181C, etravirina mostró una potente actividad antivírica 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 a resistencia a los ITIAN/ITIANt y/o IP es comparable a la observada frente a la cepa natural del VIH-1.

La selección *in vitro* de cepas resistentes a etravirina a partir de tipos naturales de VIH-1 de diversas procedencias y subtipos, así como de VIH-1 resistentes a los

ITINAN, se llevó a cabo con inóculo vírico alto y bajo. Con inóculo vírico alto, la aparición de cepas resistentes a partir del tipo natural 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 RT, de las cuales las que siguen son las más frecuentemente observadas: L100I, E138K, E138G, V179I, Y181C y M230I.

En los ensayos en fase III, DUET-1 y DUET-2, las mutaciones que desarrollaron con más frecuencia en pacientes con fracaso virológico en tratamientos que contenían INTELENCE[®] fueron V179F, V179I y Y181C, que aparecieron generalmente junto con otras varias mutaciones asociadas a resistencia a los ITINAN (RAM). 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 seleccionadas que contenían una mutación asociada a resistencia a los ITINAN. En el resto de las cepas, las posiciones de los aminoácidos asociadas a una disminución de la susceptibilidad a etravirina y efavirenz fueron diferentes. Etravirina mantiene un valor de EC₅₀ < 10 nM frente al 83% de los 6171 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 posológico que contenga etravirina.

Experiencia clínica

Pacientes con experiencia en tratamiento

La prueba de eficacia de INTELENCE[®] se basa en los datos de los análisis realizados en 48 semanas de 2 ensayos en curso, en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (DUET-1 y DUET-2). Ambos ensayos tuvieron un diseño idéntico, y en cada uno de ellos se ha puesto de manifiesto una eficacia similar de INTELENCE[®]. Los resultados que se muestran a continuación son los datos agrupados de ambos ensayos.

Se incluyeron aquellos pacientes infectados por el VIH-1 con experiencia en tratamiento que tenían más de 5000 copias/ml de ARN del VIH-1 en plasma o presentaban mutaciones asociadas a resistencia a los ITINAN en la fase de cribado o en un análisis genotípico anterior (es decir, que habían desarrollado resistencia). Estos pacientes también presentaban 3 o más de las siguientes mutaciones para los principales IP: D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S o L90M, en la fase de cribado, 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 tratamiento de base (TB), el uso anterior de darunavir/ritonavir y la carga viral en la fase de cribado. 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 que lo interrumpieron antes de ese tiempo.

A las 48 semanas, se evaluó la tasa de respuesta virológica en los pacientes que recibieron INTELENCE[®] (200 mg 2v/d) junto con un TB frente a los pacientes que recibieron placebo junto con un TB. El TB consistió en darunavir/ritonavir 600/100 mg 2v/d y, como mínimo, otros dos agentes antirretrovirales seleccionados

por el investigador (ITIAN/ITIANt con o sin ENF). El 45,6% de los pacientes del grupo de INTELENCE[®] y el 46,9% de los del grupo placebo utilizaron ENF en el tratamiento antirretroviral subyacente. El 25,5% de los pacientes del grupo de 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 (< 50 copias/ml de ARN del VIH-1) confirmada.

La tabla que aparece a continuación muestra los resultados de eficacia a las 48 semanas para los pacientes en el grupo de 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			
<i>Características basales</i>			
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		
<i>Resultados</i>	INTELENCE [®] + TB N=599	Placebo + TB N=604	Diferencia en el tratamiento (IC del 95%)
Carga viral indetectable (< 50 copias/ml de ARN del VIH-1) ¹ confirmada 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 respecto al período basal (log ₁₀ copias/ml) ²	-2,25	-1,49	-0,64 (-0,82; -0,46) ³
Media del incremento del recuento de células CD4 respecto al período basal (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 Asignación de valor según el algoritmo TLOVR.

² No completar el tratamiento se contabiliza como fracaso (NC = F) desde el punto de vista de la asignación de valor: a los pacientes que interrumpieron el tratamiento prematuramente se les asigna 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, e incluyen los factores de estratificación. Valor de $P < 0,0001$ para el decremento medio del ARN del VIH-1; valor de $P = 0,0006$ 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 de $P < 0,0001$ a partir de un modelo de regresión logística que incluye los factores de estratificación.

⁵ Intervalo de confianza alrededor de la diferencia observada en las tasas de respuesta; valor de $P = 0,0408$.

Puesto que existía una interacción significativa entre el tratamiento y ENF, el análisis principal se hizo para 2 estratos respecto a ENF (pacientes que volvían a utilizar o no

utilizaban ENF frente a pacientes que utilizaban ENF *de novo*). Los resultados de la semana 48 de los análisis combinados de los estudios DUET-1 y DUET-2 demostraron que el grupo tratado con INTELENCE[®] fue superior al grupo tratado con placebo independientemente de si ENF se utilizó *de novo* o no. En la población de pacientes que volvieron a utilizar o no utilizaron ENF, la proporción de pacientes con ARN VIH-1 < 50 copias/ml fue del 57,0% en el grupo de INTELENCE[®] y del 33,0% en el grupo de placebo (una diferencia de 24,0%, p < 0,0001). En el grupo de pacientes que utilizaron ENF *de novo*, el 71,2% de pacientes del grupo de INTELENCE[®] alcanzó ARN VIH-1 < 50 copias/ml en comparación con el 58,5% de pacientes del grupo de placebo (una diferencia de 12,7%, p=0,0199).

En la semana 48, muchos menos pacientes del grupo tratado con INTELENCE[®] (35 pacientes, 5,8%) alcanzaron un criterio clínico (enfermedad oportunista o muerte) en comparación con el grupo tratado con placebo (59 pacientes, 9,8%) (p=0,0408).

Resultados comunicados por los pacientes

En los ensayos DUET combinados, los pacientes del grupo INTELENCE[®] demostraron a las 48 semanas una mejora estadísticamente significativa de los valores iniciales en la subescala del bienestar físico del cuestionario FAHI (Evaluación funcional del virus de inmunodeficiencia humana) proporcionado por el paciente. La mejora fue estadísticamente superior en los pacientes del grupo de INTELENCE[®], comparada con los del grupo placebo. No se observó ninguna diferencia estadística en la subescala del bienestar global y funcional.

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

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 (asociadas a resistencia a INTELENCE[®]) se relacionó con un descenso en la respuesta virológica de INTELENCE[®] (véase la tabla siguiente). Estas mutaciones individuales se produjeron 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		
	Pacientes que volvían a utilizar o no utilizaban enfuvirtida	
Número de mutaciones asociadas a resistencia a INTELENCE[®]	INTELENCE[®] + TB % (n/N)	Placebo + TB % (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 más frecuente en el período basal asociada a resistencia a los ITINAN en los ensayos DUET-1 y DUET-2, no se identificó como

una mutación asociada a resistencia a INTELENCE®. La presencia de esta mutación no afectó a la respuesta en el grupo de INTELENCE®.

El fenotipo para etravirina en el período basal (variación en la susceptibilidad en relación con la referencia) demostró ser un factor pronóstico del resultado virológico. En la tabla siguiente se muestran las tasas de respuesta evaluadas mediante el fenotipo de etravirina en el período basal. Estos grupos fenotípicos del período basal se 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 para etravirina en el período 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 en el período 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® + TB N=400	Placebo + TB N=391	INTELENCE® + TB N=400 % n/N	Placebo + TB N=391 % n/N
Cualquier valor	-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 abandonaron el tratamiento debido a razones distintas del fracaso virológico (sin excluir el FV).

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de etravirina han sido evaluadas en voluntarios adultos sanos y en pacientes adultos 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.

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 voluntarios sanos, la absorción de etravirina no se ve afectada por la administración concomitante de ranitidina oral u omeprazol, fármacos que se sabe que aumentan 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

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

Metabolismo

Los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos (HLM) demuestran que etravirina sufre principalmente un metabolismo oxidativo en el sistema del citocromo hepático P450 (CYP) 3A y, a menor escala, en 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 semivida de eliminación terminal de etravirina fue de aproximadamente 30-40 horas.

Información complementaria sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Se está investigando la farmacocinética de etravirina en pacientes pediátricos. En estos momentos, los datos disponibles son insuficientes para recomendar una dosis (véase Posología y forma de administración).

Ancianos

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 (véase Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Sexo

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 hepática

Etravirina se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. En un estudio en el que se compararon 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A en la clasificación de Child-Pugh), con 8 controles equiparables y 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) 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 (clase

C en la clasificación de Child-Pugh) (véase Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Infección 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 infección simultánea por el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C. Basándose en el perfil de seguridad (véase Reacciones adversas), se determinó que no era necesario un ajuste de la dosis en pacientes infectados simultáneamente por el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética de etravirina en pacientes con insuficiencia renal. Los resultados de un estudio de balance másico con el marcador radiactivo ¹⁴C-etravirina demostraron que < 1,2% de la dosis de etravirina administrada se excreta por 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 ligado a las proteínas plasmáticas, no es probable que se elimine de forma significativa por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal (véase Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios toxicológicos sobre etravirina en ratones, ratas, conejos y perros. En ratones, los órganos diana 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 diana claves identificados fueron el hígado, la 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 la dosis recomendada (200 mg 2v/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.

Se evaluó el potencial carcinogénico de la etravirina mediante la administración por sonda oral a ratones y ratas hasta 104 semanas. Las dosis diarias administradas a los ratones fueron de 50, 200 y 400 mg/kg, y de 70, 200 y 600 mg/kg en el caso de las ratas. La etravirina no era cancerígena en ratas y en ratones macho. Se observó un aumento de la incidencia de carcinomas y adenomas hepatocelulares en los ratones hembra. La administración de etravirina no causó un incremento estadísticamente

significativo en la incidencia de cualquier otro neoplasmo benigno o maligno en ratones o ratas. Los hallazgos hepatocelulares observados en ratones hembra se consideran generalmente específicos de los roedores, asociados a la inducción de enzimas hepáticas y con relevancia limitada en los humanos. En las dosis más altas probadas, las exposiciones sistémicas (basadas en AUC) a etravirina fueron 0,6 veces (ratones) y entre 0,2 y 0,7 veces (ratas) superiores en relación con las observadas en humanos con la dosis terapéutica recomendada (200 mg 2v/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.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

PRESENTACIÓN	Excipientes
<u>Comprimido de 100 mg</u>	Hipromelosa Celulosa microcristalina Sílice coloidal anhidra Croscarmelosa sódica Estearato de magnesio Lactosa monohidrato
<u>Comprimido de 200 mg</u>	Hipromelosa Celulosa microcristalina silificada Celulosa microcristalina Sílice coloidal anhidra Croscarmelosa sódica Estearato de magnesio

Incompatibilidades

(Se desconocen)

Período de validez

Consulte la fecha de caducidad impresa en el envase exterior.

Condiciones de conservación

Precauciones especiales de conservación

Consérvese a no más de 30°C. Consérvese en el envase original. Mantenga el envase cuidadosamente cerrado para proteger el contenido de la humedad. No retire las bolsas desecantes.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos INTELENCE[®] se suministran en un frasco de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE), que contiene 3 bolsas desecantes con cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños.

Concentración del comprimido	Presentación (comprimidos/frasco)
100 mg	120
200 mg	60

Es posible que determinadas concentraciones de dosis no estén disponibles en todos los países.

Instrucciones de uso y manipulación



El frasco de plástico va provisto de un tapón a prueba de niños y debe abrirse como se indica a continuación:

- Presione el tapón hacia abajo al tiempo que lo hace girar en sentido contrario a las agujas del reloj.
- Retire el tapón desenroscado.

Instrucciones para su desecho

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normas locales.

FABRICADO POR

Ver embalaje exterior.

FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

11 de diciembre de 2012 según la CCDS de noviembre 2012