FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO
INTELENCE comprimidos 200 mg

2.- COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Cada comprimido contiene 200 mg de etravirina.
Para excipentes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA
Comprimido de color blanco a blanquecino, ovalado, con la inscripción "T200" en una cara

4. DATOS CLINICOS
4.1 Indicaciones terapéuticas

INTELENCE, Intelence administrado conjuntamente con un inhibidor de la proteasa potenciado y 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 previamente tratados con antirretrovirales que presentan resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no analogos de nucleosidos (NNRTI) 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.

4.2 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 (1 comprimido de 200 mg o dos de 100mg) por vía oral dos veces al día (2v/d) después de una comida (véase sección 5.2). Se debe instruir a los pacientes que traguen los comprimidos enteros con un líquido tal como el agua. Los pacientes que no puedan tragar los comprimidos de **INTELENCE** enteros pueden dispersarlos en un vaso con agua. Una vez dispersados, los pacientes deben agitar bien la dispersión y tomarla de inmediato. El vaso se debe enjuagar con agua varias veces y tomar el contenido de cada enjuague por completo a fin de asegurar que se consuma la dosis entera.

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. No se ha establecido la seguridad y eficacia de **INTELENCE** en este tipo de población (véase sección 5.2).

Personas de edad avanzada
La información de la que se dispone es limitada para este grupo (véase secciones 4.4 y 5.2), sin embargo se debe ajustar la dosis cuando existe deterioro de la función renal, hepática o cardíaca.

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 secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal
No se requieren un ajuste especial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (secciones 4.4 y 5.2).
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.

4.3 Contraindicaciones
Hipersensibilidad a etravirina o a cualquiera de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso
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 apropiadas.

Reacciones Dérmicas y de Hipersensibilidad Severas
Se han informado reacciones dérmicas severas, con potencial riesgo de vida y fatales con **INTELENCE;** se ha informado con poca frecuencia el Síndrome de Stevens-Jonhson y necrolisis epidérmica tóxica (< 0,1%). También se informaron reacciones de hipersensibilidad y fueron caracterizadas por rash, síntomas orgánicos, y con poca frecuencia disfunción de órganos, incluyendo insuficiencia hepática.
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. Fueron, en su mayor parte, autolimitadas y por lo general desaparecieron al cabo de 1-2 semanas de tratamiento continuo (véase sección 4.8).
Discontinuar **INTELENCE** de inmediato si se desarrollan signos o síntomas de reacciones severas de la piel o reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero sin limitarse a esto, rash severo o rash acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolor en los músculos o articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis, eosinofilia). Se debe controlar 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 del rash severo puede causar una reacción con riesgo de vida.

Personas de edad avanzada
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 secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes con patologías concomitantes

Enfermedad 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 secciones 4.2 y 5.2).

Enfermedad renal

Puesto que el clearance renal de etravirina es insignificante (< 1,2%), no se prevé disminución del clearance 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 secciones 4.2 y 5.2).

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. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. 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 (NRTIs). 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 clínica deberá incluir la evaluación de indicios físicos de redistribución de la grasa corporal (véase sección 4.8).

Síndrome de reconstitución inmunológico

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, tales reacciones se han observado en las primeras semanas o los primeros meses del TARC. Son ejemplos claros la retinitis por citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o locales y la neumonía por Pneumocystis jiroveci. Cualquier síntoma inflamatorio deberá ser examinado y tratado cuando sea necesario (véase sección 4.8).

Interacciones con otros medicamentos

Para información relativa a las interacciones con otros medicamentos véase sección 4.5.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que afectan a la exposición a etravirina

Etravirina es metabolizado por 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 la CYP3A, CYP2C9 o CYP2C19 pueden aumentar el clearance 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 clearance 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. Etravirina también es un inhibidor débil de la glicoproteína P pero no es un sustrato. La administración conjunta de medicamentos metabolizados principalmente por la CYP2C9 o CYP2C19 o transportados por la glicoproteína P puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, que podría a su vez aumentar o prolongar su efecto terapéutico o perfil de efectos adversos.
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 "q.d" una vez por día en la mañana como "q.a.m" y dos veces al día como "b.i.d").

Interacciones farmacológicas – Etravirina administrado conjuntamente con medicamentos antirretrovirales

Medicamento Co-administrado	Dosis del Medicamentol Co-administrado (mg)	Medicamento Evaluado	AUC	C_{min}
Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (NNRTIs)				
NNRTIs	No se recomienda co-administrar **INTELENCE** con otros NNRTIs.			
Inhibidores Nucleósidos o Nucleótidos de la Transcriptasa Reversa (NRTIs/N[t]RTIs)				
Didanosina	400 q.d.	didanosina	↔	ND
		etravirina	↔	↔
	La combinación de **INTELENCE** y didanosina puede ser utilizada sin ajustes de la dosis. Como 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 q.d.	tenofovir	↔	↑ 19%
		etravirina	↓ 19%	↓ 18%
	La combinación de **INTELENCE** y tenofovir disoproxil fumarato puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.			
Otros NRTIs	En base a la vía principal de eliminación renal para otros NRTIs (e.g., abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina y zidovudina), no se esperan interacciones medicamentosas entre estos medicamentos e **INTELENCE**.			
Inhibidores de la Proteasa (IP) – Sin potenciar (es decir, sin la co-administración de una dosis baja de ritonavir)				

Interacciones farmacológicas – Etravirina administrado conjuntamente con medicamentos antirretrovirales

Medicamento Co-administrado	Dosis del Medicamentol Co-administrado (mg)	Medicamento Evaluado	AUC	C_{min}
Atazanavir, sin potenciar	400 q.d.	atazanavir	↓ 17%	↓ 47%
		etravirina	↑ 50%	↑ 58%
	No se recomienda co-administrar atazanavir sin potenciar e **INTELENCE**.			
Ritonavir	El uso concomitante de **INTELENCE** con la dosis total de ritonavir (600 mg b.i.d.) puede causar una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de etravirina . Esto puede causar una pérdida del efecto terapéutico de **INTELENCE**. No se recomienda co-administrar 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, sin potenciar	El uso concomitante de **INTELENCE** con fosamprenavir sin potenciar puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de amprenavir.			
Otros IPs sin potenciar	No se recomienda administrar **INTELENCE** con otros IP no potenciados (incluyendo indinavir y saquinavir).			
Inhibidores de la Proteasa (IP) – Potenciados (con una dosis baja de ritonavir)				
Tipranavir/ritonavir	500/200 b.i.d.	tipranavir	↑ 18%	↑ 24%
		etravirina	↓ 76%	↓ 82%
	No se recomienda co-administrar tipranavir/ritonavir e **INTELENCE.**			
Fosamprenavir/ ritonavir	700/100 b.i.d.	amprenavir	↑ 69%	↑ 77%
		etravirina	↔	↔
	Amprenavir y fosamprenavir/ritonavir pueden requerir ajustes de la dosis cuando se los co-administra con **INTELENCE**.			
Atazanavir/ritonavir	300/100 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 b.i.d.	darunavir	↔	↔
		etravirina	↓ 37%	↓ 49%
	La combinación de **INTELENCE** y darunavir/ritonavir puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.			
Lopinavir/ritonavir (cápsulas de gel blandas)	400/100 b.i.d.	lopinavir	↓ 20%	↓ 8%
		etravirina	↑ 17%	↑ 23%
	La combinación de **INTELENCE** y lopinavir/ritonavir (cápsula de gel blandas) puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.			
Lopinavir/ritonavir (Comprimido de extrusion por fusión)	400/100 b.i.d.	lopinavir	↔	↓ 20%
		etravirina	↓ 35%	↓ 45%
	La combinación de **INTELENCE** y lopinavir/ritonavir (Comprimido de extrusion por fusión) puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.			
Saquinavir/ritonavir	1000/100 b.i.d.	saquinavir	↔	↓ 20%

Interacciones farmacológicas – Etravirina administrado conjuntamente con medicamentos antirretrovirales

Medicamento Co-administrado	Dosis del Medicamentol Co-administrado (mg)	Medicamento Evaluado	AUC	C_{min}
(cápsulas de gel blandas)		etravirina	↓ 33%	↓ 29%
	La combinación de **INTELENCE** y saquinavir/ritonavir puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.			
Inhibidores de la Proteasa con Potenciación Dual				
Lopinavir/saquinavir/ ritonavir	400/800-1000/100 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 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 co-administra **INTELENCE** con maraviroc en ausencia de un inhibidor potente de CYP3A (por ejemplo, un PI potenciado), la dosis recomendada de maraviroc es de 600 mg b.i.d. No se necesita ajustes de la dosis para **INTELENCE**.			
Maraviroc/darunavir/ ritonavir	150/600/100 b.i.d.	maraviroc	↑ 3,1 veces*	↑ 5,3 veces*
		etravirina	↔	↔
	Cuando se co-administra **INTELENCE** con maraviroc en presencia de un potente inhibidor de CYP3A (por ejemplo, un PI potenciado), refiérase a la información de prescripción aplicable de maraviroc para la dosis recomendada, tratando a **INTELENCE** como un inductor de CYP3A (tal como efavirenz). No se necesitan ajustes de la dosis para **INTELENCE**. * en comparación con 150 mg b.i.d. de maraviroc			
Inhibidores de Fusión				
Enfuvirtida	90 b.i.d.	enfuvirtida	ND	ND
		etravirina*	↔	↔
	No se espera interacción para **INTELENCE** o enfuvirtida cuando se co-administran. * basado en el análisis farmacocinético de la población			
Inhibidores integrasa de transferencia de filamentos				
Elvitegravir/ritonavir	150/100 q.d.	elvitegravir	↔	ND
		ritonavir	↔	ND
		etravirina	↔	ND
	La combinación de **INTELENCE** y elvitegravir/ritonavir puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.			
Raltegravir	400 b.i.d.	raltegravir	↓ 10%	↓ 34%
		etravirina	↔	↔

Interacciones farmacológicas – Etravirina administrado conjuntamente con medicamentos antirretrovirales

Medicamento Co-administrado	Dosis del Medicamentol Co-administrado (mg)	Medicamento Evaluado	AUC	C_{min}
	La combinación de **INTELENCE** and raltegravir puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.			

Interacciones farmacológicas – Etravirina administrado conjuntamente con medicamentos no antirretrovirales

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Medicamento evaluado	AUC	C_{min}
Antiarrítmicos				
Digoxina	dosis única de 0,5 mg	digoxina	↑ 18%	ND
		etravirina	↔	↔
	La combinación de **INTELENCE** y digoxina puede ser utilizada sin ajustes de la dosis. Se recomienda controlar los niveles de digoxina cuando se la combina con **INTELENCE**.			
Amiodarona Bepridil Disopiramida Flecainida Lidocaína (sistémica) Mexiletina Propafenona Quinidina	Se pueden disminuir las concentraciones de estos antiarrítmicos cuando se los co-administra con **INTELENCE**. Se garantiza precaución y se recomienda el control de la concentración terapéutica, si estuviera disponible, para los antiarrítmicos cuando se los co-administra con **INTELENCE**.			
Anticoagulantes				
Warfarina	Las concentraciones de warfarina pueden estar afectadas cuando se co-administran con **INTELENCE**. Se recomienda controlar la relación normalizada internacional (INR) cuando se combina warfarina con **INTELENCE**.			
Anticonvulsivantes				
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína son inductores de las enzimas de CYP450. **INTELENCE** no debe ser utilizado en combinación con carbamazepina, fenobarbital o fenitoína ya que la co-administración puede causar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de etravirina. Esto puede causar la pérdida del efecto terapéutico de **INTELENCE**.			
Antifúngicos				
Fluconazol	200 q.a.m.	fluconazol	↔	↔
		etravirina	↑ 86%	↑ 109%

Interacciones farmacológicas – Etravirina administrado conjuntamente con medicamentos no antirretrovirales

Medicamento coadministrado	**Dosis del medicamento coadministrado (mg)**	**Medicamento evaluado**	**AUC**	**C_{min}**
	La incidencia de eventos adversos fue similar en pacientes a los que se les co-administró fluconazol e **INTELENCE** o placebo en los ensayos Fase III. La combinación de **INTELENCE** y fluconazol puede ser utilizada sin ajustes de la dosis.			
Voriconazol	200 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 de CYP3A, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. Itraconazol y ketoconazol son tanto potentes inhibidores como sustratos de 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 ser 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 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 14-hidroxi-claritromicina tiene una actividad reducida contra el complejo *Mycobacterium avium* (MAC), la actividad general contra este patógeno puede estar alterada; por lo tanto, se deben considerer alternativas a claritromicina, tales como azitromicina, para el tratamiento de MAC.			
Antimicobacterianos				
Rifampicina/Rifampina Rifapentina	Rifampicina y rifapentina son potentes inductores de las enzimas de CYP450. **INTELENCE** no debe ser utilizado en combinación con rifampicina o rifapentina ya que una co-administración puede causar disminuciones significativas en el efecto plasmático de **INTELENCE**.			
Rifabutina	300 q.d.	rifabutina	↓ 17%	↓ 24%
		25-*O*-desacetilrifabutina	↓ 17%	↓ 22%
		etravirina	↓ 37%	↓ 35%

Interacciones farmacológicas – Etravirina administrado conjuntamente con medicamentos no antirretrovirales

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Medicamento evaluado	AUC	C_{min}
	Si **INTELENCE** no se co-administra con un inhibidor de la proteasa potenciado, se puede utilizar **INTELENCE** y rifabutina sin ajustes de la dosis. Si **INTELENCE** se co-administra con darunavir, lopinavir o saquinavir potenciados, la combinación con rifabutina debe usarse con precaución debido al potencial de reducciones signficativas en la exposición a etravirina. Cuando **INTELENCE** se co-administra con rifabutina y un inhibidor de la proteasa potenciado, la dosis recomendada de rifabutina se determina por la información de prescripción para el componente inhibidor de la proteasa potenciado del régimen.			
Antivirales				
Ribavirina	En base a la vía de eliminación renal de ribavirina, no se esperan interacciones medicamentosas entre ribavirina e **INTELENCE.**			
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 reducir las concentraciones plasmáticas de etravirina. Esto puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico de **INTELENCE**. La dexametasona sistémica debe utilizarse con precaución o se deben considerar alternativas en particular para un uso a largo plazo.			
Anticonceptivos en Base a Estrógenos				
Etinilestradiol	0.035 q.d.	etinilestradiol	↑ 22%	↔
Noretindrona	1 q.d.	noretindrona	↔	↓ 22%
		etravirina	↔	↔
	La combinación de anticonceptivos en base a estrógenos y/o progesterona e **INTELENCE** pueden ser utilizados sin ajustes de la dosis.			
Productos fitoterapéuticos				
Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)	**INTELENCE** no debe ser utilizado en forma concomitante con productos que contienen la hierba de San Juan debido a que la co-administración puede causar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de etravirina. Esto puede causar la pérdida del efecto terapéutico de **INTELENCE**.			
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa				
Atorvastatina	40 q.d.	atorvastatina	↓ 37%	ND
		2-hidroxi-atorvastatina	↑ 27%	ND
		etravirina	↔	↔
	Puede ser necesario un ajuste de la dosis de atorvastatina para ajustar la respuesta clínica cuando se la combina con **INTELENCE**.			

Interacciones farmacológicas – Etravirina administrado conjuntamente con medicamentos no antirretrovirales

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado (mg)	Medicamento evaluado	AUC	C_{min}
Fluvastatina Lovastatina Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	No se espera una interacción entre pravastatina e **INTELENCE**. Lovastatina, rosuvastatina y simvastatina son sustratos de CYP3A y la co-administración con **INTELENCE** puede causar disminuciones en concentraciones plasmáticas del inhibidor de la HMG Co-A reductasa. Fluvastatina, rosuvastatina y en un menor grado, pitavastatina, se metabolizan por CYP2C9 y la co-administración con **INTELENCE** puede resultar en concentraciones plasmáticas más elevadas del inhibidor de la HMG Co-A reductasa. Pueden ser necesrios ajustes de la dosis para estos inhibidores de la HMG Co-A reductasa.			
Antagonistas del Receptor H_2				
Ranitidina	150 b.i.d.	etravirina	↓ 14%	ND
	INTELENCE puede ser co-administrado con antagonistas del receptor H_2 sin ajustes de la dosis.			
Inmunosupresores				
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	La co-administración con inmunosupresores sistémicos debe ser realizada 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 clinico durante o después del período de la co-administración con **INTELENCE**.			
Inhibidores de la Fosfodiesterasa Tipo 5 (PDE-5)				
Sildenafil Vardenafil Tadalafil	Dosis única de 50 mg	sildenafil	↓ 57%	ND
		N-desmetil-sildenafil	↓ 41%	ND
	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 del clopidrogrel a su metabolito activo puede disminuir cuando clopidogrel es co-administrado con **INTELENCE**. Alternativas al clopidogrel deben ser consideradas.			
Inhibidor de la Bomba de Protones				
Omeprazol	40 q.d.	etravirina	↑ 41%	ND
	INTELENCE puede ser co-administrado con inhibidores de la bomba de protones sin ajustes de la dosis.			
Inhibidores de Recaptación Selectiva de Serotonina (SSRIs)				
Paroxetina	20 q.d.	paroxetina	↔	↓ 13%

Interacciones farmacológicas – Etravirina administrado conjuntamente con medicamentos no antirretrovirales				
Medicamento coadministrado	**Dosis del medicamento coadministrado (mg)**	**Medicamento evaluado**	**AUC**	**C_{min}**
		etravirina	↔	↔
	INTELENCE puede ser co-administrado con paroxetina sin ajustes de la dosis.			

* en estudios de interacción droga-droga, 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.

4.6 Embarazo y lactancia

Uso durante el 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 sección 5.3).
INTELENCE sólo deberá usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo.

Uso durante la 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 amamanten 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 sección 5.3).

4.7 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 sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Reacciones Adversas a la Droga de Ensayos Clínicos

La evaluación 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 sección 5.1). 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 a la droga (ADRs) informadas con mayor frecuencia (≥ 5%) que tuvieron una severidad de al menos grado 2 fueron rash (10,0% en el grupo tratado con **INTELENCE** y 3,5% en el grupo tratado con placebo), diarrea (7,0% en el grupo tratado con

INTELENCE y 11,3% en el grupo tratado con placebo), hipertrigliceridemia (6,3% en el grupo tratado con **INTELENCE** y 4,3% en el grupo tratado con placebo) y náuseas (5,2% en el grupo tratado con **INTELENCE** y 4,8% en el grupo tratado con placebo) (ver tabla que figura a continuación).

La mayoría de las RA comunicadas durante el tratamiento con **INTELENCE** fueron de intensidad de grado 1 o 2. Se comunicaron RA de grado 3 o 4 en el 22,2 y 17,2% de los pacientes en los grupos de **INTELENCE** y placebo, respectivamente. Las RA de grado 3 o 4 más frecuentemente comunicadas fueron hipertrigliceridemia (4,2% en el grupo de **INTELENCE** y 2,3% en el grupo placebo), hipercolesterolemia (2,2% en el grupo de **INTELENCE** y 2,3% en el grupo placebo), insuficiencia 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 sección 4.4). La incidencia de erupciones fue mayor en mujeres que en hombres en el grupo de **INTELENCE** en los ensayos DUET. En la base de datos más amplia Fase IIb/III (N=1.223), no se observó diferencia entre sexos. No hubo diferencias por sexos en cuanto a la gravedad o al abandono del tratamiento debido a las erupciones. En pacientes con antecedentes de erupciones cutáneas relacionadas con los NNRTIs, 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 RAs de intensidad moderada o superior (≥ grado 2) y comunicadas en ≥ 1% de los pacientes tratados con **INTELENCE.** Las RA se clasifican por grupo sistémico (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 ≥ 2% de los pacientes).

RAs de intensidad moderada o mayor (≥ grado 2) e informadas en ≥ 1% de los pacientes adultos tratados con INTELENCE		
Ensayos DUET-1 y DUET-2		
Clase de Sistema Orgánico (SOC) **Reacción Adversa a la Droga**	**INTELENCE + TB** **N=599**	**Placebo + TB** **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%
Dolor de cabeza	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		
Rash	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%
Hiperglucemia	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 la 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 (≥ 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, estreñimiento, sequedad de boca, hematemesis, arcadas, estomatitis

- trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: prurito, 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 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 RAs de, como mínimo, intensidad moderada, observadas en otros ensayos, fueron lipodistrofia, edema angioneurótico, eritema multiforme y accidente cerebrovascular-hemorrágico, cada una de ellas comunicada en un porcentaje de pacientes no superior al 0,5%. Se informó Síndrome de Stevens-Johnson (poco frecuente; < 0,1%) y necrolisis epidérmica tóxica (muy poco frecuente; < 0,01%) durante el desarrollo clínico con **INTELENCE**.

Anomalías de Laboratorio

Las anomalías de Laboratorio (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.

Anormalidades de laboratorio grado 3 a 4 emergentes del tratamiento informadas en ≥ 2% de los pacientes			
		Ensayos Agrupados DUET-1 y DUET-2	
Parámetro de Laboratorio Término Preferido, n (%)	**Rango de Toxicidad DAIDS**	**INTELENCE™ + TB N = 599**	**Placebo + TB N = 604**
BIOQUÍMICA GENERAL			
Amilasa Pancreática		**53 (8,9)**	**57 (9,4)**
grado 3	> 2-5 x ULN	44 (7,4)	51 (8,4)
grado 4	> 5 x ULN	9 (1,5)	6 (1,0)
Creatinina		**12 (2,0)**	**10 (1,7)**
grado 3	> 1,9-3,4 x ULN	12 (2,0)	9 (1,5)
grado 4	> 3,4 x ULN	0 (0)	1 (0,2)
Lipasa		**20 (3,4)**	**16 (2,6)**
grado 3	> 3-5 x ULN	12 (2,0)	13 (2,2)
grado 4	> 5 x ULN	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 < 1,000/mm^3	6 (1,0)	4 (0,7)
RECUENTOS HEMATOLÓGICOS DIFERENCIALES			
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 amino transferasa		**22 (3,7)**	**12 (2,0)**
grado 3	5,1-10 x ULN	16 (2,7)	10 (1,7)
grado 4	> 10 x ULN	6 (1,0)	2 (0,3)
Aspartato amino transferasa		**19 (3,2)**	**12 (2,0)**
grado 3	5,1-10 x ULN	16 (2,7)	10 (1,7)
grado 4	> 10 x ULN	3 (0,5)	2 (0,3)

ULN = Límite superior del valor 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 búfalo) (véase sección 4.4).

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) (véase sección 4.4).

Información complementaria sobre poblaciones especiales
Pacientes coinfectados por los virus de la hepatitis B y/o hepatitis C
Entre los pacientes coinfectados, (n=139) en el análisis agrupado para DUET-1 y DUET-2 se presentaron elevaciones de grado 3 o 4 en la AST en el 9,7% de los 72 pacientes en el grupo de **INTELENCE** y en el 6,0% de los 67 pacientes en el grupo placebo, y elevaciones de grado 3 o 4 en la ALT en el 11,1% de los pacientes en el grupo de **INTELENCE** y en el 7,5% de los pacientes en el grupo 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 Droga Identificadas Durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con **INTELENCE**

Desordenes del sistema inmune

Se han informado reacciones de hipersensibilidad y fueron caracterizadas por rash, síntomas orgánicos, y disfunción orgánica poco frecuente, incluyendo insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Desordenes del sistema musculoesqulético y tejido conentivo.

Rabdomiolisis

4.9 Sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis de **INTELENCE**. La experiencia en seres humanos de sobredosis con **INTELENCE** es limitada. 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, deberá procederse a la eliminación del principio activo no absorbido mediante emesis o lavado gástrico.

También puede administrarse carbón activo 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico y código ATC:

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTIs); código ATC: aún no asignado.

Mecanismo de acción

Etravirina es un NNRTI del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1). Etravirina se une directamente a la transcriptasa inversa (TR) y bloquea la actividad de la ADN polimerasa ARN-dependiente y de la ADN polimerasa ADN-dependiente, al provocar una perturbación de la región catalítica 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. Etavirina 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 EC_{50} en un rango de 0,9 a 5,5 nM (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 EC_{50} 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 EC_{50} de etravirina para VIH-1 se incrementa en un factor mediano de 5,8 en presencia de suero humano.

No se detecta ningún antagonismo entre etravirina y cualquiera de los antirretrovirales estudiados. Etravirina dio muestras de actividad antiviral aditiva en combinación con los IP amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, tipranavir y saquinavir; los N[t]RTIs zalcitabina, didanosina, estavudina, abacavir y tenofovir; los NNRTIs efavirenz, delavirdina y nevirapina; el inhibidor de fusión enfuvirtida; el inhibidor integrasa de transferencia de filamentos raltegravir y el antagonista de CCR5 maraviroc. Etravirina muestra actividad antiviral aditiva a sinérgica en combinación con los NRTIs 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 NNRTI, 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 EC_{50}) y Y181V (un cambio de 17 veces el valor de EC_{50}). 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 N[t]RTIs 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 NNRTI, se llevó a cabo con inóculo viral alto y bajo. Con inóculo viral 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 NNRTI. 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 viral en tratamientos que contenían **INTELENCE** fueron V179F, V179I y Y181C, que aparecieron generalmente junto con otras varias mutaciones asociadas a resistencia a los NNRTI (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 entravirina y efavirenz en 3 de las 65 cepas mutantes del VIH-1 seleccionadas que contenían una mutación asociada a resistencia a los NNRTI. En el resto de las cepas, las posiciones de los aminoácidos asociadas a una disminución de la susceptibilidad a entravirina y efavirenz fueron diferentes. Etravirina mantiene un valor de $EC_{50} < 10$ 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 posológico que contenga etravirina.

Experiencia clínica

Pacientes con experiencia en tratamiento

La evidencia 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 1 o más NNRTI en la fase de selección 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 seleccción, 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 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 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 (N[t]RTIs 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		
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		
Criterios de valoración	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 del análisis agrupado de DUET-1 y DUET-2 demostraron que el grupo tratado con **INTELENCE** fue superior al grupo tratado con placebo sin tomar en consideración 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 de **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 de **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 tratado con **INTELENCE** (35 pacientes, 5,8%) alcanzaron un parámetro clínico (enfermedad definitoria de SIDA 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 agrupados, los pacientes del grupo de **INTELENCE** mostraron a las 48 semanas una mejoría estadísticamente significativa, respecto al período basal, en la subescala de bienestar físico del cuestionario FAHI (Evaluación Funcional de Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana) informada por el paciente. Esta mejoría fue estadísticamente superior en los pacientes del grupo de **INTELENCE**, comparada con los del grupo placebo. Para la sub-escala 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 (asociadas a resistencia a **INTELENCE**) se relacionó con un descenso en la respuesta viral de **INTELENCE** (véase la tabla siguiente). Estas mutaciones individuales se produjeron en presencia de otras mutaciones asociadas a resistencia a los NNRTI. 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 NNRTIs 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)
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 abandonaron el tratamiento debido a razones distintas del fracaso virológico (sin excluir el FV)

5.2 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 (1.160 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 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 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 ^{14}C-etravirina, pudo detectarse el 93,7% y el 1,2% de la dosis administrada de ^{14}C-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.

Información complementaria sobre poblaciones especiales
Niños y adolescente:
No se ha demostrado la seguridad y eficacia en este grupo etario.
Se está investigando la farmacocinética de etravirina en pacientes pediátricos. En estos momentos, los datos disponibles son insuficientes para recomendar una dosis (véase sección 4.2).

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 (véase secciones 4.2 y 4.4).

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 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 secciones 4.2 y 4.4).

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 clearance 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 sección 4.8), 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 ^{14}C-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 (seciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad
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 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.

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.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hipromelosa
Sílice coloidal anhidro
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina silicificada
Celulosa microcristalina

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Vida útil

Observe la fecha de vencimiento que figura en el envase externo.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

No almacenar a temperaturas superiores a los 30 ºC. 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.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

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

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Sin requerimientos especiales

FECHA DE REVISION DEL TEXTO
Septiembre 2013