

ANEXO I: FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INTELENCE 100 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 100 mg de etravirina.

Excipiente: Cada comprimido contiene 160 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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 de tipo 1 (VIH-1), en pacientes adultos previamente tratados con antirretrovirales (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1).

Esta indicación se basa en los análisis realizados en la semana 48 de dos ensayos de fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes ampliamente tratados, con cepas virales con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINNs) y a los inhibidores de la proteasa, en los que se investigó INTELENCE en combinación con un tratamiento de base optimizado (TBO) que incluía a darunavir/ritonavir (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

INTELENCE debe administrarse siempre en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Adultos

La dosis recomendada de INTELENCE es de 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) tomados por vía oral dos veces al día, después de una comida (ver sección 5.2).

Los pacientes que no puedan tragar los comprimidos de INTELENCE enteros pueden disolverlos en un vaso de agua. Una vez disueltos, los pacientes deben remover bien la dispersión y beberla inmediatamente. Hay que enjuagar el vaso con agua varias veces y beber el contenido cada vez sin dejar nada, para garantizar que se consume toda la dosis.

Población pediátrica

INTELENCE no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2).

Población de edad avanzada

La información sobre el uso de INTELENCE en pacientes mayores de 65 años es limitada (ver sección 5.2), por lo que se debe utilizar con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A o B de Child-Pugh). INTELENCE se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado la farmacocinética de etravirina en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por lo tanto, INTELENCE no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es preciso ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Si el paciente olvida tomar una dosis de INTELENCE y se acuerda en las 6 horas siguientes a la hora habitual, se debe informar al paciente que lo tome después de una comida, cuanto antes y continúe con la siguiente dosis a la hora prevista. Si han pasado más de 6 horas desde la hora habitual de la toma, se advertirá al paciente que no tome la dosis omitida y se limite a tomar la siguiente dosis a la hora prevista.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe advertirse a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por VIH ni se ha demostrado que prevenga su transmisión a otras personas por vía sanguínea o contacto sexual. Por tanto, se debe continuar tomando las precauciones adecuadas.

Lo óptimo es combinar INTELENCE con otros antirretrovirales que muestren actividad frente al virus del paciente (ver sección 5.1).

Se ha observado una disminución de la respuesta viral a etravirina en pacientes con 3 o más de las siguientes mutaciones virales: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V y G190A/S (ver sección 5.1).

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

No hay otros datos disponibles que los datos de interacción entre medicamentos (ver sección 4.5) cuando etravirina se coadministra con raltegravir o maraviroc.

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves

Las reacciones cutáneas más frecuentes fueron de leves a moderadas, ocurrieron en la segunda semana de tratamiento, y fueron infrecuentes a partir de la semana 4. Las reacciones cutáneas fueron en su mayoría autolimitadas y generalmente se resolvieron en 1-2 semanas sin necesidad de interrumpir el tratamiento (ver sección 4.8).

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con INTELENCE; raramente se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme (<0,1%). El tratamiento con INTELENCE se debe interrumpir en caso de aparecer una reacción cutánea grave.

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

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

Se han comunicado con el uso de INTELENCE casos de síndromes de hipersensibilidad graves, incluyendo Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) y NET (necrólisis epidérmica tóxica), algunas veces mortales (ver sección 4.8). El síndrome de Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos se caracteriza por erupción, fiebre, eosinofilia y afectación sistémica (incluyendo, aunque no únicamente, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, mialgias o artralgias,

ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis o eosinofilia). Los síntomas aparecen generalmente alrededor de las 3-6 semanas y en la mayoría de los casos se resuelven favorablemente tras el cese del tratamiento y el inicio de la terapia con corticoides.

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

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

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

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en los pacientes de edad avanzada es limitada: en los ensayos de fase III, 6 pacientes de 65 años o mayores y 53 pacientes de 56 a 64 años de edad, recibieron INTELENCE. El tipo y la incidencia de las reacciones adversas en los pacientes mayores de 55 años fueron similares a las observadas en los pacientes de menos edad (ver secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes con enfermedades concomitantes

Insuficiencia hepática

Etravirina se metaboliza y elimina principalmente por el hígado y se une fuertemente a las proteínas plasmáticas. Se pueden esperar efectos de la fracción no unida (no han sido estudiados), por lo tanto, se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. INTELENCE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), por lo que no se recomienda su uso en este tipo de pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes co-infectados por virus de hepatitis B y/o C

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

Redistribución de la grasa

El tratamiento antirretroviral combinado (TARC) se ha asociado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por el VIH. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos acontecimientos. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se ha propuesto como hipótesis una posible conexión entre la lipomatosis visceral y los inhibidores de la proteasa (IPs) y entre la lipoatrofia y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITINs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores individuales, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el tratamiento, como la duración prolongada del tratamiento antirretroviral y los trastornos metabólicos asociados. La exploración clínica debe comprender una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa (ver sección 4.8).

Síndrome de reconstitución inmune

Los pacientes infectados por el VIH que presentan una inmunodeficiencia grave cuando se instaura el TARC (Tratamiento Antirretroviral Combinado), pueden mostrar una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o latentes y provocar situaciones clínicas graves o un empeoramiento de los síntomas. Por lo general, estas reacciones se observan en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jiroveci*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y proceder a su tratamiento cuando sea necesario (ver sección 4.8).

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

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

Para más información sobre las interacciones con otros medicamentos ver sección 4.5.

Intolerancia a la lactosa y alactasia

Cada comprimido contiene 160 mg de lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que afectan a la exposición de etravirina

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

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

Medicamentos afectados por el uso de etravirina

Etravirina es un inductor débil de la CYP3A4. La administración conjunta de INTELENCE con medicamentos metabolizados principalmente por la CYP3A4, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo que podría reducir o acortar sus efectos terapéuticos.

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

En la tabla 1 se enumeran las interacciones conocidas y teóricas con determinados medicamentos antirretrovirales y de otros tipos.

Tabla de interacciones

En la tabla 1 se enumeran las interacciones entre etravirina y los medicamentos administrados de forma simultánea (el aumento se indica con “↑”, la disminución con “↓”, la ausencia de cambios con “↔”, no realizado con “NR”, una vez al día con “una vez al día”, dos veces al día con “dos veces al día” y el intervalo de confianza con “IC”).

Tabla 1: INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por áreas terapéuticas	Efectos en los niveles del fármaco Media por mínimos cuadrados (90% IC; 1,00 = No efecto)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
ANTI-INFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
ITINs		
Didanosina 400 mg una vez al día.	didanosina AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) didanosina C _{min} NR didanosina C _{máx} ↔ 0,91 (0,58-1,42) etravirina AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) etravirina C _{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) etravirina C _{máx} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	No se ha visto efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de didanosina y etravirina. INTELENCE y didanosina se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Tenofovir 300 mg una vez al día	tenofovir AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) tenofovir C _{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) tenofovir C _{máx} ↑ 1,15 (1,04-1,27) etravirina AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) etravirina C _{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) etravirina C _{máx} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	No se ha visto efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de tenofovir y etravirina. INTELENCE y tenofovir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Otros ITINs	No estudiados, pero basándose en la vía principal de eliminación renal para los otros ITINs (p. ej., abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina y zidovudina) no se esperan interacciones.	Se puede utilizar etravirina con estos ITINs sin ajuste de dosis.
ITINNs		
Efavirenz Nevirapina	La combinación de dos ITINNs no ha demostrado ser beneficiosa. El uso concomitante de INTELENCE con efavirenz o nevirapina puede producir una disminución significativa en la concentración plasmática de etravirina y pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE.	No se recomienda la coadministración de INTELENCE con otros ITINNs.
<i>IPs sin potenciar (es decir, sin administración conjunta de ritonavir a dosis bajas)</i>		
Nelfinavir	No estudiado. Es de esperar que INTELENCE aumente las concentraciones plasmáticas de nelfinavir.	No se recomienda la administración conjunta de INTELENCE con nelfinavir.
Indinavir	El uso concomitante de INTELENCE con indinavir puede producir una disminución significativa en la concentración plasmática de indinavir y pérdida del efecto terapéutico de indinavir.	No se recomienda la administración conjunta de INTELENCE con indinavir.
<i>IPs potenciados (con ritonavir a dosis bajas)</i>		
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día	tipranavir AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) tipranavir C _{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) tipranavir C _{máx} ↑ 1,14 (1,02-1,27) etravirina AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) etravirina C _{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) etravirina C _{máx} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	No se recomienda la administración conjunta de tipranavir/ritonavir e INTELENCE (ver sección 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dos veces al día	amprenavir AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) amprenavir C _{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) amprenavir C _{máx} ↑ 1,62 (1,47-1,79) etravirina AUC ↔ ^a etravirina C _{min} ↔ ^a etravirina C _{máx} ↔ ^a	Amprenavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir pueden requerir disminución de dosis cuando son administrado conjuntamente con INTELENCE. El uso de solución oral se puede considerar para reducir la dosis.
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día	atazanavir AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) atazanavir C _{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) atazanavir C _{máx} ↔ 0,97 (0,89-1,05) etravirina AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) etravirina C _{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) etravirina C _{máx} ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE y atazanavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día	darunavir AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) darunavir C _{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) darunavir C _{máx} ↔ 1,11 (1,01-1,22) etravirina AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) etravirina C _{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) etravirina C _{máx} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE y darunavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis (ver también sección 5.1)

Lopinavir/ritonavir (cápsula blanda) 400/100 mg dos veces al día	lopinavir AUC ↓ 0,80 (0,49-1,07) lopinavir C _{min} ↓ 0,92 (0,15-1,68) lopinavir C _{máx} ↓ 0,85 (0,62-1,05) etravirina AUC ↑ 1,17 (0,96-1,43) etravirina C _{min} ↑ 1,23 (0,98-1,53) etravirina C _{máx} ↑ 1,15 (0,94-1,41)	INTELENCE y lopinavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg dos veces al día	saquinavir AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) saquinavir C _{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) saquinavir C _{máx} ↔ 1,00 (0,70-1,42) etravirina AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) etravirina C _{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) etravirina C _{máx} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE y saquinavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Antagonistas de CCR5		
Maraviroc 300 mg dos veces al día	maraviroc AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) maraviroc C _{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) maraviroc C _{máx} ↓ 0,40 (0,28-0,57) etravirina AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) etravirina C _{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) etravirina C _{máx} ↔ 1,05 (0,95-1,17)	La dosis recomendada de maraviroc combinado con INTELENCE en presencia de inhibidores potentes de la CYP3A (p. ej., IPs potenciados) es de 150 mg dos veces al día excepto para fosamprenavir/ritonavir (dosis de maraviroc de 300 mg dos veces al día) No es necesario ajustar la dosis de INTELENCE. Ver también sección 4.4.
Maraviroc/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg dos veces al día	maraviroc AUC ↑ 3,10* (2,57-3,74) maraviroc C _{min} ↑ 5,27* (4,51-6,15) maraviroc C _{máx} ↑ 1,77* (1,20-2,60) * comparado con maraviroc 150 mg dos veces al día	
Inhibidores de la fusión		
Enfuvirtida 90 mg dos veces al día	etravirina* AUC ↔ ^a etravirina* C _{0h} ↔ ^a Concentraciones de enfuvirtida no estudiadas, no se espera ningún efecto. * basado en análisis de farmacocinética poblacional	No se espera interacción entre INTELENCE y enfuvirtida si se administran juntos.
Inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa		
Raltegravir 400 mg dos veces al día	raltegravir AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) raltegravir C _{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) raltegravir C _{máx} ↓ 0,89 (0,68-1,15) etravirina AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) etravirina C _{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) etravirina C _{máx} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE y raltegravir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina 0,5 mg dosis única	digoxina AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) digoxina C _{min} NR digoxina C _{máx} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	La combinación de INTELENCE y digoxina puede utilizarse sin ajuste de dosis. Se recomienda un seguimiento de las concentraciones de digoxina cuando se administra conjuntamente con INTELENCE.
Amiodarona Bepiridilo Disopiramida Flecainida Lidocaina (sistémica) Mexiletina Propafenona Quinidina	No estudiado. Es de esperar que INTELENCE disminuya las concentraciones plasmáticas de estos antiarrítmicos.	Hay que tener precaución y, si es posible, se recomienda un seguimiento de la concentración terapéutica de los antiarrítmicos que se administran conjuntamente con INTELENCE.
ANTIBIÓTICOS		
Azitromicina	No estudiado. Dado que azitromicina se elimina por excreción biliar, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas con INTELENCE.	INTELENCE y azitromicina se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Claritromicina 500 mg dos veces al día	claritromicina AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) claritromicina C _{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) claritromicina C _{máx} ↓ 0,66 (0,57-0,77) 14-hidroxi-claritromicina AUC ↑ 1,21 (1,05 -1,39) 14-hidroxi-claritromicina C _{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) 14-hidroxi-claritromicina C _{máx} ↑ 1,33 (1,13-1,56) etravirina AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) etravirina C _{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) etravirina C _{máx} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Etravirina redujo la exposición a claritromicina; no obstante, aumentó las concentraciones del metabolito activo, 14-hidroxi-claritromicina. Dado que la actividad de la 14-hidroxi-claritromicina frente al complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) es reducida, la actividad general frente a este patógeno puede resultar alterada; por eso, se debe tener en cuenta alternativas a la claritromicina para el tratamiento de las infecciones por el MAC.

ANTICOAGULANTES		
Warfarina	No estudiado. Es de esperar que INTELENCE aumente las concentraciones plasmáticas de warfarina.	Se recomienda un seguimiento del cociente internacional normalizado cuando se administre warfarina en combinación con INTELENCE.
ANTIÉPILEPTICOS		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	No estudiado. Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina.	No se recomienda la combinación.
ANTIMICÓTICOS		
Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol	No estudiado. <u>Posaconazol</u> es un inhibidor potente de la CYP3A4 y <u>fluconazol</u> es un inhibidor potente de la CYP2C9; ambos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. <u>Itraconazol</u> y <u>ketoconazol</u> son inhibidores potentes y a la vez sustratos de la enzima CYP3A4. El uso sistémico concomitante de itraconazol o ketoconazol e INTELENCE puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. Al mismo tiempo, INTELENCE puede reducir las concentraciones plasmáticas de itraconazol o ketoconazol. <u>Voriconazol</u> es un sustrato de la CYP2C19 e inhibidor de las enzimas CYP3A4 y CYP2C. El uso concomitante de voriconazol e INTELENCE puede aumentar las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos.	INTELENCE y los antimicóticos se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina Rifapentina	No estudiado. Rifampicina y rifapentina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina. INTELENCE debe utilizarse en combinación con un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado. Rifampicina esta contraindicada en combinación con IPs potenciados.	No se recomienda la combinación.
Rifabutina 300 mg una vez al día	rifabutina AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) rifabutina C _{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) rifabutina C _{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03) 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) 25-O-desacetil-rifabutina C _{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) 25-O-desacetil-rifabutina C _{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00) etravirina AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) etravirina C _{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) etravirina C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)	La combinación de INTELENCE y rifabutina se debe utilizar con precaución debido al riesgo de disminución de las exposiciones de etravirina y rifabutina.
ANTIVIRALES		
Ribavirina	No estudiado, pero dado que ribavirina se elimina por vía renal, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas con INTELENCE.	La combinación de INTELENCE y ribavirina se puede utilizar sin ajuste de dosis.
BENZODIAZEPINAS		
Diazepam	No estudiado, etravirina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de diazepam	Se deben considerar alternativas al diazepam.
CORTICOSTEROIDES		
Dexametasona (sistémica)	No estudiado. Dexametasona puede reducir las concentraciones plasmáticas de etravirina	Dexametasona administrada por vía sistémica se debe utilizar con precaución o se deben considerar alternativas, particularmente en uso crónico.
ANTICONCEPTIVOS ESTROGÉNICOS		
Etinilestradiol 0,035 mg una vez al día Noretindrona 1 mg una vez al día	etinilestradiol AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) etinilestradiol C _{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) etinilestradiol C _{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) noretindrona AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) noretindrona C _{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) noretindrona C _{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) etravirina AUC ↔ ^a etravirina C _{min} ↔ ^a etravirina C _{max} ↔ ^a	La combinación de anticonceptivos con estrógenos y/o progesterona con INTELENCE puede utilizarse sin ajuste de dosis.

PLANTAS MEDICINALES		
Hipérico (hierba de San Juan, <i>Hypericum perforatum</i>)	No estudiado. El hipérico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina.	No se recomienda la combinación.
INHIBIDORES DE LA HMG Co-A REDUCTASA		
Atorvastatina 40 mg una vez al día	atorvastatina AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) atorvastatina C _{min} NR atorvastatina C _{max} ↓ 1,04 (0,84-1,30) 2-hidroxi-atorvastatina AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) 2-hidroxi-atorvastatina C _{min} NR 2-hidroxi-atorvastatina C _{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) etravirina AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) etravirina C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) etravirina C _{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	La combinación de INTELENCE y atorvastatina se puede administrar sin ningún ajuste de dosis, sin embargo, la dosis de atorvastatina puede necesitar modificación según la respuesta clínica.
Fluvastatina Lovastatina Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	No estudiado. No se esperan interacciones entre <u>pravastatina</u> e INTELENCE. <u>Lovastatina</u> , <u>rosuvastatina</u> y <u>simvastatina</u> son sustratos de la CYP3A4 y la administración conjunta con INTELENCE puede reducir la concentración plasmática del inhibidor de la HMG-CoA reductasa. <u>Fluvastatina</u> y <u>rosuvastatina</u> son metabolizados por la CYP2C9 y la administración conjunta con INTELENCE puede aumentar la concentración plasmática del inhibidor de la HMG-CoA reductasa.	Puede ser necesario ajustar la dosis de estos inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H₂		
Ranitidina 150 mg dos veces al día	etravirina AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) etravirina C _{min} NR etravirina C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE se puede administrar con antagonistas del receptor H ₂ sin ajuste de dosis.
IMMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	No estudiado. Etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus o tacrolimus.	La administración conjunta con inmunosupresores sistémicos debe hacerse con precaución porque las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus o tacrolimus pueden verse afectadas por la administración conjunta de INTELENCE.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona Rango de dosis individual de 60 mg a 130 mg una vez al día	R(-) metadona AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) R(-) metadona C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) R(-) metadona C _{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) S(+) metadona AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) S(+) metadona C _{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) S(+) metadona C _{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) etravirina AUC ↔ ^a etravirina C _{min} ↔ ^a etravirina C _{max} ↔ ^a	No fue requerido modificar la dosis de metadona en función de la situación clínica durante o después del período de administración conjunta con INTELENCE.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil 50 mg dosis única Vardenafilo Tadalafilo	sildenafil AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) sildenafil C _{min} NR sildenafil C _{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) N-desmetil-sildenafil AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) N-desmetil-sildenafil C _{min} NR N-desmetil-sildenafil C _{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Puede ser necesario ajustar la dosis de los inhibidores de la PDE-5 si se administran junto con INTELENCE para conseguir el efecto clínico deseado.
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol 40 mg una vez al día	etravirina AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) etravirina C _{min} NR etravirina C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	Se puede administrar INTELENCE con inhibidores de la bomba de protones sin ajuste de dosis.
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)		
Paroxetina 20 mg una vez al día	paroxetina AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) paroxetina C _{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) paroxetina C _{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) etravirina AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) etravirina C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) etravirina C _{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE se puede administrar con paroxetina sin ajuste de dosis.

^a Comparación basado en un control histórico

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

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de etravirina en mujeres embarazadas. Se ha observado que INTELENCE pasa a la placenta en ratas embarazadas, pero no se sabe si también ocurre en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

INTELENCE sólo se utilizará durante la gestación si el posible beneficio justifica el riesgo potencial.

Lactancia

No se conoce si etravirina se excreta por la leche materna. Teniendo en cuenta tanto la posibilidad de transmisión del VIH como el potencial de reacciones adversas para el lactante, se debe aconsejar a las madres que no den el pecho a sus hijos si están recibiendo INTELENCE.

Fertilidad

No están disponibles datos en seres humanos acerca del efecto de etravirina sobre la fertilidad. En ratas no se han observado efectos del tratamiento con etravirina sobre el apareamiento ni la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado reacciones adversas, como somnolencia y vértigo en pacientes tratados con INTELENCE, con frecuencia similar a placebo (ver sección 4.8). No hay indicios de que INTELENCE pueda alterar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas, pero hay que tener en cuenta el perfil de reacciones adversas del medicamento.

4.8 Reacciones adversas

Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos

La evaluación de la seguridad está basada en los datos de 1.203 pacientes adultos infectados por el VIH-1 que habían recibido tratamiento antirretroviral en los ensayos de fase III controlados con placebo DUET-1 y DUET-2, de los cuales 599 recibieron INTELENCE (200 mg dos veces al día) (ver sección 5.1). En estos ensayos agrupados, la mediana de la exposición de los pacientes del grupo de INTELENCE fue de 52,3 semanas.

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

En la mayoría de los casos el exantema fue de leve a moderado, generalmente macular a maculopapular o eritematoso, apareció casi siempre en la segunda semana de tratamiento y fue infrecuente después de la semana 4. El exantema frecuentemente desapareció de forma espontánea y, por lo general, se resolvió entre 1 y 2 semanas de tratamiento (ver sección 4.4). La incidencia de exantema en el grupo de INTELENCE fue mayor en las mujeres que en los hombres, en los ensayos DUET. No hubo diferencias entre los sexos en cuanto a la gravedad o la suspensión del tratamiento para el exantema. Los datos clínicos son limitados y no se puede descartar un aumento del riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de reacción cutánea asociada a los ITINNs (ver sección 4.4).

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

Clasificación de órganos y sistema (COS)	Categoría de frecuencia	RAMs (INTELENCE + TB en comparación con placebo + TB)
Trastornos cardíacos	frecuente	infarto de miocardio (1,3% y 0,3%)
	poco frecuentes	fibrilación auricular (0,2% y 0,2%), angina de pecho (0,5% y 0,3%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	frecuentes	trombocitopenia (1,3% y 1,5%), anemia (4,0% y 3,8%)
Trastornos del sistema nervioso	frecuentes	neuropatía periférica (3,8% y 2,0%), cefalea (3,0% y 4,5%)
	poco frecuentes	convulsión (0,5% y 0,7%), síncope (0,3% y 0,3%), amnesia (0,3% y 0,5%), temblor (0,2% y 0,3%), somnolencia (0,7% y 0,5%), parestesia (0,7% y 0,7%), hipostesia (0,5% y 0,2%), hipersomnio (0,2% y 0%), trastorno de atención (0,2% y 0,2%)
Trastornos oculares	poco frecuente	visión borrosa (0,7% y 0%)
Trastornos del oído y del laberinto	poco frecuente	vértigo (0,2% y 0,5%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	poco frecuentes	broncospasmo (0,2% y 0%), disnea de esfuerzo (0,5% y 0,5%)
Trastornos gastrointestinales	frecuentes	enfermedad por reflujo gastroesofágico (1,8% y 1,0%), diarrea (7,0% y 11,3%), vómitos (2,8% y 2,8%), náuseas (5,2% y 4,8%), dolor abdominal (3,5% y 3,1%), flatulencia (1,5% y 1,0%), gastritis (1,5% y 1,0%)
	poco frecuentes	pancreatitis (0,7% y 0,3%), hematemesis (0,2% y 0%), estomatitis (0,2% y 0,2%), estreñimiento (0,3% y 0,5%), distensión abdominal (0,7% y 1,0%), sequedad de boca (0,3% y 0%), arcadas (0,2% y 0%)
Trastornos renales y urinarios	frecuente	insuficiencia renal (2,7% y 2,0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuente	exantema (10,0% y 3,5%)
	frecuentes	lipohipertrofia (1,0% y 0,3%), sudoración nocturna (1,0% y 1,0%)
	poco frecuentes	hinchazón facial (0,3% y 0%), hiperhidrosis (0,5% y 0,2%), prurigo (0,7% y 0,5%), sequedad de la piel (0,3% y 0,2%)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	frecuentes	diabetes mellitus (1,3% y 0,2%), hiperglucemia (1,5% y 0,7%), hipercolesterolemia (4,3% y 3,6%), hipertrigliceridemia (6,3% y 4,3%), hiperlipidemia (2,5% y 1,3%)
	poco frecuente	anorexia (0,8% y 1,5%), dislipidemia (0,8% y 0,3%)
Trastornos vasculares	frecuente	hipertensión (3,2% y 2,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuente	cansancio (3,5% y 4,6%)
	poco frecuente	lentitud (0,2% y 0%)
Trastornos del sistema inmunológico	poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune (0,2% y 0,3%), hipersensibilidad al medicamento (0,8% y 1,2%)
Trastornos hepatobiliares	poco frecuentes	hepatitis (0,2% y 0,3%), esteatosis hepática (0,3% y 0%), hepatitis citolítica (0,3% y 0%), hepatomegalia (0,5% y 0,2%)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	poco frecuente	ginecomastia (0,2% y 0%)
Trastornos psiquiátricos	frecuentes	ansiedad (1,7% y 2,6%), insomnio (2,7% y 2,8%)
	poco frecuentes	estado de confusión (0,2% y 0,2%), desorientación (0,2% y 0,3%), pesadillas (0,2% y 0,2%), trastornos del sueño (0,5% y 0,5%), nerviosismo (0,2% y 0,3%), sueños anómalos (0,2% y 0,2%)

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

Alteraciones analíticas

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

Lipodistrofia

En los pacientes infectados por el VIH el tratamiento antirretroviral combinado, se ha relacionado con redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia), que incluye pérdida de la grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intraabdominal y visceral, hipertrofia mamaria y acumulación dorsocervical de grasa (joroba de búfalo) (ver sección 4.4).

Síndrome de reconstitución inmune

En el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia grave pueden presentar desde una reacción inflamatoria hasta infecciones oportunistas asintomáticas o latentes (síndrome de reconstitución inmune) (ver sección 4.4).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis particularmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad de VIH avanzada o largo tiempo de exposición a terapia antirretroviral combinada. No se conoce la frecuencia de esto (ver sección 4.4).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B y/o C

En el conjunto de los análisis obtenidos de los ensayos DUET-1 y DUET-2, la incidencia de los acontecimientos hepáticos tendió a ser más alta en sujetos coinfectados tratados con INTELENCE, en comparación con los sujetos coinfectados del grupo placebo. INTELENCE se debe utilizar con precaución en estos pacientes (ver también secciones 4.4 y 5.2).

Reacciones adversas notificadas tras la comercialización de INTELENCE

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con INTELENCE, incluyendo Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos. Estas reacciones de hipersensibilidad se caracterizan por erupción, fiebre y algunas veces afectación orgánica (incluyendo, aunque no únicamente, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, mialgias o artralgias, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis, o eosinofilia) (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No hay ningún antídoto específico para la sobredosis de INTELENCE. El tratamiento de la sobredosis de INTELENCE consiste en medidas de apoyo generales incluyendo seguimiento de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente. Si está indicado, se procederá a la eliminación del principio activo no absorbido mediante inducción del vómito o lavado gástrico. También puede administrarse carbón activado para facilitar la eliminación del principio activo no absorbido. Dado que la etravirina presenta una elevada unión a proteínas, no es probable que la diálisis consiga la eliminación de cantidades significativas del principio activo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármacoterapéutico: ITINN (inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos), código ATC: J05AG04.

Mecanismo de acción

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

Actividad antiviral *in vitro*

Etravirina muestra actividad frente al VIH-1 salvaje en las líneas celulares T y en células primarias con una mediana de la CE_{50} de 0,9 a 5,5 nM. Etravirina presenta actividad frente a cepas primarias de los grupos M (subtipos A, B, C, D, E, F y G) y O del VIH-1, con valores de CE_{50} de 0,3 a 1,7 nM y de 11,5 a 21,7 nM, respectivamente. Aunque etravirina demuestra actividad *in vitro* frente al VIH-2 salvaje con una mediana de los valores de la CE_{50} de 5,7 a 7,2 μ M, no se recomienda el tratamiento de la infección por VIH-2 con etravirina, debido a la ausencia de datos clínicos. Etravirina conserva su actividad frente a las cepas del VIH-1 resistentes a los inhibidores de la transcriptasa

inversa análogos de nucleósidos y/o a los inhibidores de la proteasa. Además, la cifra por la que etravirina multiplica la CE_{50} es ≤ 3 frente al 60% de 6.171 cepas clínicas resistentes a los ITINNs.

Resistencia

La eficacia de etravirina en relación con la resistencia de inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINNs) a nivel basal, ha sido analizada principalmente con etravirina administrada en combinación con darunavir/ritonavir (DUET- 1 y-2). Los inhibidores de la proteasa potenciados, como darunavir/ritonavir, muestran una barrera más alta a la resistencia, comparada a otras clases de antirretrovirales. Los límites de detección para reducir la eficacia con etravirina (>2 mutaciones asociadas a etravirina en la línea basal, ver la sección de resultados clínicos) se aplican, cuando se administra etravirina en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado. Este límite de detección podría ser inferior en el tratamiento antirretroviral en combinación, no incluyendo un inhibidor de la proteasa potenciado. En los ensayos de fase III DUET-1 y DUET-2 las mutaciones más frecuentes en los pacientes con fracaso virológico ante la pauta con INTELENCE fueron V108I, V179F, V179I, Y181C y Y181I, que por lo general aparecieron en un contexto de muchas otras mutaciones asociadas a resistencia (RAMs) a los ITINNs. En todos los demás ensayos con INTELENCE en pacientes infectados por el VIH-1, las siguientes mutaciones fueron las más frecuentes: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C y H221Y.

Resistencia cruzada

Tras el fracaso virológico de una pauta que lleve etravirina no se recomienda tratar a los pacientes con efavirenz y/o nevirapina.

Experiencia clínica

Pacientes previamente tratados

Ensayos pivotaes

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

Características de los ensayos

- Diseño: aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo.
- Tratamiento: INTELENCE comparado con placebo, añadidos a un tratamiento de base con darunavir/ritonavir (DRV/rtv), ITINNs(t) seleccionados por el investigador y, opcionalmente, enfuvirtida (ENF).
- Criterios principales de inclusión:
 - Carga viral en plasma de VIH-1 >5.000 copias/ml en la selección.
 - Una o más mutaciones asociadas a resistencia (RAMs) a los ITINNs en el momento de la selección o en análisis genotípicos anteriores (es decir, resistencia archivada).
 - 3 o más mutaciones primarias a los IPs en la selección
 - En tratamiento antirretroviral estable durante 8 semanas como mínimo.
- Estratificación: la aleatorización fue estratificada en función del uso previsto de ENF en el TB, del uso previo de darunavir y de la carga viral en la selección.
- La respuesta virológica se definió por el logro de una carga viral indetectable confirmada (ARN VIH-1 <50 copias/ml).

Resumen de los resultados de eficacia

Tabla 3: Datos conjuntos de la semana 48 de DUET-1 y DUET-2			
	INTELENCE + TB N=599	Placebo + TB N=604	Diferencia entre los tratamientos (IC del 95%)
<i>Características basales</i>			
Mediana de ARN plasmático del VIH-1	4,8 log ₁₀ copias/ml	4,8 log ₁₀ copias/ml	
Mediana del recuento de linfocitos CD4+	99 x 10 ⁶ células/l	109 x 10 ⁶ células/l	
<i>Resultados</i>			
Carga viral indetectable confirmada (ARN VIH-1 <50 copias/ml) ^a n (%)			
General	363 (60,6%)	240 (39,7%)	20,9% (15,3%; 26,4%) ^d
ENF <i>de novo</i>	109 (71,2%)	93 (58,5%)	12,8% (2,3%; 23,2%) ^f
ENF <i>no de novo</i>	254 (57,0%)	147 (33,0%)	23,9% (17,6%; 30,3%) ^f
ARN VIH-1 <400 copias/ml ^a n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%) ^d
Variación media del log ₁₀ ARN VIH-1 respecto al valor basal (log ₁₀ copias/ml) ^b	-2,25	-1,49	-0,6 (-0,8; -0,5) ^c
Variación media del recuento de linfocitos CD4+ respecto al valor basal (x 10 ⁶ /l) ^b	+98,2	+72,9	24,4 (10,4; 38,5) ^c
Cualquier enfermedad definitiva de SIDA y/o muerte n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-0,9%; -6,9%) ^c

- ^a Imputaciones realizadas según el algoritmo TLOVR (tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica).
- ^b Los pacientes que no completaron el ensayo se imputan como fracasos (NC = F).
- ^c Las diferencias entre los tratamientos se basan en las medias por mínimos cuadrados de un modelo ANCOVA que incluyó los factores de estratificación. Valor $p < 0,0001$ para la reducción media del ARN VIH-1; valor $p = 0,0006$ para la variación media del recuento de linfocitos CD4+.
- ^d Intervalo de confianza en torno a la diferencia observada en las tasas de respuesta; valor $p < 0,0001$ a partir del modelo de regresión logística, que incluyó los factores de estratificación.
- ^e Intervalo de confianza en torno a la diferencia observada en las tasas de respuesta; valor $p = 0,0408$.
- ^f Intervalo de confianza en torno a la diferencia observada en las tasas de respuesta; valor p en la pruebas de control para los factores de estratificación del CMP = 0,0199 para *de novo* y $< 0,0001$ para *no de novo*.

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

Los resultados de este análisis (datos de la semana 48) en función del estrato ENF se muestran en la tabla 3.

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

En la tabla 4 se presenta un análisis por subgrupos de la respuesta virológica (definida por una carga viral < 50 copias de ARN VIH-1/ml) en la semana 48 en función de la carga viral y del recuento basal de linfocitos CD4+ (datos conjuntos de los ensayos DUET).

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

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

Análisis del genotipo o fenotipo inicial y del resultado virológico

En los ensayos DUET-1 y DUET-2, la presencia en el momento basal de 3 o más de las siguientes mutaciones: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A y G190S, (RAMs a INTELENCE) se asoció a una reducción de la respuesta virológica a INTELENCE (ver la tabla 5). Estas mutaciones individuales se dieron en presencia de otras RAMs a ITINN. V179F nunca estuvo presente sin Y181C.

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

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

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

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

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

Los datos de los ensayos DUET sugieren que el número del cambio de la CE_{50} (fold change, FC) de etravirina con respecto al momento basal es un factor que predice el resultado virológico con una disminución gradual de las respuestas cuando supera FC 3 y FC 13.

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

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

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

En la semana 12, la respuesta virológica fue mayor en el grupo control con IP ($-2,2 \log_{10}$ copias/ml con respecto al momento basal; n=53) que en el grupo de INTELENCE ($-1,4 \log_{10}$ copias/ml con respecto al momento basal; n=40). Esta diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa.

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

Este medicamento se ha autorizado con una "aprobación condicional".

Esta modalidad de aprobación significa que se espera más información de este medicamento.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

En las personas sanas, la absorción de etravirina no se ve afectada por la administración conjunta de ranitidina u omeprazol por vía oral, medicamentos que aumentan el pH gástrico.

Efecto de los alimentos sobre la absorción

La exposición sistémica (AUC) a etravirina disminuyó en un 50% aproximadamente cuando INTELENCE se administró en ayunas, en comparación con la administración después de una comida. Por lo tanto, INTELENCE debe administrarse después de una comida.

Distribución

Etravirina se une a las proteínas del plasma en un 99,9% aproximadamente, principalmente a la albúmina (99,6%) y a la α_1 -ácido glicoproteína (97,66% - 99,02%) *in vitro*. No se ha evaluado en humanos la distribución de etravirina en otros compartimentos que no sean el plasma (p. ej., Líquido cefalorraquídeo, secreciones del tracto genital).

Metabolismo

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

Eliminación

Después de una dosis de etravirina marcada con ^{14}C , se recuperó el 93,7% y el 1,2% de la dosis administrada de ^{14}C -etravirina en las heces y la orina, respectivamente. Etravirina intacta constituyó del 81,2% al 86,4% de la dosis administrada recuperada en las heces. Etravirina intacta en las heces es como fármaco no absorbido. No se detectó etravirina intacta en la orina. La semivida de eliminación terminal de etravirina fue de 30-40 horas aproximadamente.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La farmacocinética de etravirina en pacientes pediátricos se encuentra en fase de investigación. Aún no se dispone de datos suficientes para recomendar una dosis (ver sección 4.2).

Población de edad avanzada

El análisis de farmacocinética poblacional de los pacientes infectados por el VIH demostró que la farmacocinética de etravirina no difiere considerablemente en los intervalos de edad (18 a 77 años) evaluados, con 6 sujetos de 65 años o mayores (ver secciones 4.2 y 4.4).

Sexo

No se han observado diferencias farmacocinéticas significativas entre hombres y mujeres. El número de mujeres que participaron en los ensayos fue limitado.

Raza

El análisis de farmacocinética poblacional de etravirina en los pacientes infectados por el VIH no puso de manifiesto diferencias aparentes en la exposición a etravirina entre sujetos de raza blanca, hispana o negra. La farmacocinética no se ha evaluado suficientemente en otras razas.

Insuficiencia hepática

Etravirina se metaboliza y se elimina fundamentalmente vía hepática. En un ensayo en el que se comparó a 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) con 8 controles equiparados y a otros 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) con 8 controles equiparados, las características farmacocinéticas de dosis múltiples de etravirina no se modificaron en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Sin embargo, no se han determinado las concentraciones de la fracción libre. Es de esperar, el aumento de la exposición de la fracción libre. No se recomienda ningún ajuste de la dosis pero se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. INTELENCE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y por ello no se recomienda (ver secciones 4.2 y 4.4).

Co-infección por el virus de la hepatitis B y/o C

El análisis de la farmacocinética poblacional de los ensayos DUET-1 y DUET-2 puso de manifiesto una reducción del aclaramiento (posiblemente dando lugar al aumento de la exposición y a la alteración del perfil de seguridad) de INTELENCE en pacientes infectados por el VIH-1 co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o C. En vista de los datos tan limitados disponibles en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, se debe prestar especial precaución cuando INTELENCE se administre en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 4.8).

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética de etravirina en pacientes con insuficiencia renal. Los resultados de un estudio de equilibrio de masas efectuado con etravirina marcada con ¹⁴C demostraron que <1,2% de la dosis administrada de etravirina se excreta por la orina. No se detectó fármaco intacto en la orina, por lo que se espera que la repercusión de la insuficiencia renal en la eliminación de etravirina sea mínima. Etravirina presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, por lo que no es probable que sea eliminada de forma significativa por hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios de toxicología animal con etravirina en ratones, ratas, conejos y perros. En los ratones, los principales órganos afectados fueron el hígado y el sistema de la coagulación. Sólo se observó miocardiopatía hemorrágica en ratones y se consideró secundaria a una coagulopatía grave mediada por la vía de la vitamina K. En la rata, los principales órganos afectados fueron el hígado, la glándula tiroidea y el sistema de la coagulación. La exposición en ratones fue equivalente a la exposición en humanos, mientras que en ratas fue inferior a la exposición clínica en la dosis recomendada. En el perro se observaron alteraciones en el hígado y la vesícula con exposiciones aproximadamente 8 veces mayores que la observada en humanos con la dosis recomendada (200 mg dos veces al día).

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hipromelosa
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio
Lactosa monohidrato

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. No retirar las bolsas desecantes.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) con 120 comprimidos y 3 bolsas desecantes, con cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños.

Cada caja contiene un frasco.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ningún requerimiento especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/468/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 de Agosto de 2008

Fecha de la última renovación: 28 de Agosto de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{Mes/año}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)

<http://www.emea.europa.eu/>.