

## RESUMEN DE INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Este resumen no incluye toda la información necesaria para utilizar INTELENCE® de forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de INTELENCE.

**INTELENCE (etravirina) comprimidos, para uso oral**  
Aprobación inicial de los EE.UU.: 2008

### -----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Indicaciones y modo de uso (1)	11/2018
Posología y forma de administración:	
Dosis no recomendada durante el embarazo (2.2)	11/2018
Advertencias y precauciones:	
Reacciones graves de hipersensibilidad y de la piel (5.1)	07/2019
Riesgo de reacciones adversas o de pérdida de respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas (5.2)	11/2018
Síndrome de reconstitución inmunológica (5.3)	07/2019

### -----INDICACIONES Y USO-----

INTELENCE es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI) del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) indicado para el tratamiento de la infección de VIH-1 en pacientes a partir de los 2 años de edad con experiencia en tratamiento. (1)

### -----POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN-----

- Pacientes adultos: 200 mg (un comprimido de 200 mg o dos comprimidos de 100 mg) dos veces al día después de una comida. (2.1, 2.2, 2.4)
- Pacientes embarazadas: 200 mg (un comprimido de 200 mg o dos comprimidos de 100 mg) dos veces al día después de una comida. (2.2)
- Pacientes pediátricos (de 2 años a menos de 18 años de edad y con un peso mínimo de 10 kg): la dosis de INTELENCE está basada en el peso corporal y no debe superar la dosis adulta recomendada. Los comprimidos de INTELENCE se deben administrar luego de una comida. (2.3)

### -----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

- Comprimidos: 25 mg, 100 mg y 200 mg (3)

### -----CONTRAINDICACIONES-----

Ninguna.

### -----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Se han informado reacciones graves en la piel que posiblemente sean mortales. Esto incluye casos del síndrome de Stevens-Johnson, reacción de hipersensibilidad, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme. Discontinúe el tratamiento inmediatamente si se desarrollaran hipersensibilidad grave, sarpullido grave o sarpullido con síntomas sistémicos o elevaciones de transaminasas hepáticas y controle el estado clínico, incluidas las transaminasas hepáticas detenidamente. (5.1)
- Monitoree el síndrome de reconstitución inmune y la redistribución de grasas. (5.3, 5.4)

### -----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más comunes de intensidad moderada a grave (al menos un 2 %) que se produjeron en una tasa superior que el placebo en los adultos fueron sarpullido y neuropatía periférica. (6.1)  
Las reacciones adversas más comunes en al menos un 2 % de pacientes pediátricos fueron sarpullido y diarrea. (6.1)

**Para informar sobre REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen Products, LP al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o la FDA al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### -----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----

La administración conjunta de INTELENCE con otros medicamentos puede alterar las concentraciones de otros medicamentos, y otros medicamentos pueden alterar las concentraciones de etravirina. Deben considerarse las posibles concentraciones farmacológicas antes de la terapia y durante esta. (7, 12.3)

### -----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- Lactancia: no se recomienda la lactancia materna debido al potencial de transmisión del VIH-1. (8.2)

**Consulte en el punto 17 la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la información para el paciente aprobada por la FDA.**

Revisado: 07/2019

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO\*

- 1 INDICACIONES Y MODO DE USO**
- 2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**
  - 2.1 Dosis recomendada en pacientes adultos
  - 2.2 Dosis recomendada durante el embarazo
  - 2.3 Dosis recomendada en pacientes pediátricos (de 2 años a menos de 18 años de edad)
  - 2.4 Método de administración
- 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**
- 4 CONTRAINDICACIONES**
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
  - 5.1 Reacciones graves de hipersensibilidad y de la piel
  - 5.2 Riesgo de reacciones adversas o de pérdida de respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas
  - 5.3 Síndrome de reconstitución inmunológica
  - 5.4 Redistribución de la grasa
- 6 REACCIONES ADVERSAS**
  - 6.1 Experiencia de ensayos clínicos
  - 6.2 Experiencia en poscomercialización
- 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**
  - 7.1 Potencial de que otros medicamentos afecten a INTELENCE
  - 7.2 Potencial de que INTELENCE afecte a otros medicamentos
  - 7.3 Interacciones farmacológicas importantes
  - 7.4 Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con INTELENCE

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática
- 8.7 Insuficiencia renal

## 10 SOBREDOSIS

## 11 DESCRIPCIÓN

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.4 Microbiología

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Sujetos adultos con tratamiento previo
- 14.2 Sujetos pediátricos con tratamiento previo (de 2 años a menos de 18 años de edad)

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

## 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

\*Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción no se enumeran.

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

### 1 INDICACIONES Y MODO DE USO

INTELENCE®, en combinación con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos y pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad con experiencia en tratamientos antirretrovirales [consulte *Microbiología (12.4)* y *Estudios clínicos (14)*].

### 2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Dosis recomendada en pacientes adultos

La dosis recomendada por vía oral de INTELENCE para pacientes adultos es de 200 mg (un comprimido de 200 mg o dos comprimidos de 100 mg) dos veces al día después de una comida. El tipo de alimento no afecta la exposición a INTELENCE [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

#### 2.2 Dosis recomendada durante el embarazo

La dosis recomendada por vía oral de INTELENCE para pacientes embarazadas es de 200 mg (un comprimido de 200 mg o dos comprimidos de 100 mg) dos veces al día después de una comida [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

#### 2.3 Dosis recomendada en pacientes pediátricos (de 2 años a menos de 18 años de edad)

La dosis recomendada de INTELENCE para pacientes pediátricos de 2 años a menos de 18 años de edad y con un peso mínimo de 10 kg se basa en el peso corporal (consulte la Tabla 1), sin superar la dosis recomendada para adultos. INTELENCE se debe tomar por vía oral, después de una comida. El tipo de alimento no afecta la exposición a INTELENCE [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

**Tabla 1: Dosis recomendada de INTELENCE para pacientes pediátricos de 2 años a menos de 18 años de edad**

Peso corporal en kilogramos (kg)	Dosis
de 10 kg en adelante a menos de 20 kg	100 mg dos veces al día
de 20 kg en adelante a menos de 25 kg	125 mg dos veces al día
de 25 kg a menos de 30 kg	150 mg dos veces al día
de 30 kg en adelante	200 mg dos veces al día

#### 2.4 Método de administración

Indique a los pacientes que traguen los comprimidos de INTELENCE enteros con líquido, por ejemplo agua. Los pacientes que no puedan tragar los comprimidos de INTELENCE enteros, pueden diluirlos en agua. Indique al paciente que realice lo siguiente:

- Colocar los comprimidos en 5 ml (1 cucharadita) de agua o la cantidad de líquido suficiente para cubrir el medicamento.
- Revolver bien hasta que el agua tenga un aspecto lechoso.

- Agregar aproximadamente 15 ml (1 cucharada) de líquido. Se puede usar agua, pero otros líquidos, como jugo de naranja o leche, pueden mejorar el sabor. Los pacientes no deben disolver los comprimidos en jugo de naranja o leche sin antes agregar agua. Se debe evitar el uso de bebidas calientes (temperatura superior a 104 °F o 40 °C) o gaseosas.
- Beber la mezcla inmediatamente.
- Enjuagar el vaso varias veces con jugo de naranja, leche o agua y tragar por completo el contenido cada vez para asegurarse de recibir la dosis completa.

### **3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

- Comprimidos de 25 mg de color blanco a blancuzco, de forma ovalada, marcados y grabados con “TMC” de un lado.
- Comprimidos de 100 mg de color blanco a blancuzco, de forma ovalada y grabados con “TMC125” de un lado y “100” del otro lado.
- Comprimidos de 200 mg de color blanco a blancuzco, biconvexos, de forma ovalada, marcados y grabados con “T200” de un lado.

### **4 CONTRAINDICACIONES**

Ninguna.

### **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **5.1 Reacciones graves de hipersensibilidad y de la piel**

Se han informado reacciones graves en la piel que posiblemente sean mortales. En ensayos clínicos, dichas reacciones incluyen casos del síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme. También se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluido sarpullido medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), caracterizadas por sarpullido, hallazgos constitucionales y, algunas veces, disfunción orgánica, incluida insuficiencia hepática. En ensayos clínicos de fase 3, grado 3 y 4, se informaron sarpullidos en un 1.3 % de sujetos que recibieron INTELENCE en comparación con el 0.2 % de sujetos que recibieron placebo. Un total del 2.2 % de los sujetos infectados con VIH-1 que recibieron INTELENCE suspendieron el ensayo de fase 3 debido a sarpullido [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. El sarpullido se produjo más comúnmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento. La incidencia del sarpullido fue superior en mujeres [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. El síndrome de Stevens-Johnson se informó en el 1.1 % (2/177) de los pacientes pediátricos menores de 18 años de edad que recibieron INTELENCE en combinación con otros agentes antirretrovirales del VIH-1 en un estudio observacional.

Suspenda INTELENCE inmediatamente si se presentan signos o síntomas de reacciones graves en la piel o hipersensibilidad (incluidos, entre otros, sarpullido grave o con fiebre, malestar general, cansancio, dolores musculares o en las articulaciones, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico, incluidas las transaminasas hepáticas, se debe controlar y comenzar una terapia adecuada. El retraso en suspender el tratamiento con INTELENCE después de la aparición de sarpullido grave puede producir una reacción que ponga en peligro la vida.

## 5.2 Riesgo de reacciones adversas o de pérdida de respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas

El uso concomitante de INTELENCE y otros medicamentos puede provocar interacciones farmacológicas potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden conducir a [*consulte Interacciones farmacológicas (7.3)*]:

- Pérdida del efecto terapéutico de medicamento concomitante de INTELENCE y posible desarrollo de resistencia.
- Reacciones adversas de posible importancia clínica provenientes de exposiciones más altas de INTELENCE u otros medicamentos concomitantes.

Consulte la Tabla 4 para ver los pasos para prevenir o tratar estas posibles y conocidas interacciones farmacológicas importantes, incluidas las recomendaciones de dosis. Considere la posibilidad de interacciones farmacológicas antes y durante la terapia con INTELENCE y revise los medicamentos concomitantes durante la terapia con INTELENCE.

## 5.3 Síndrome de reconstitución inmunológica

Se ha informado síndrome de reconstitución inmunológica en pacientes tratados con combinación de terapia antirretroviral, incluido INTELENCE. Durante la fase inicial de la combinación de tratamiento antirretroviral, los pacientes, cuyo sistema inmunitario responda, pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas residuales o indolentes [como infección por *mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) o tuberculosis], que podría necesitar otras evaluaciones y tratamientos.

También se ha informado de la aparición de trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis, el síndrome de Guillain-Barré y la hepatitis autoinmune) en el contexto de la reconstitución inmunitaria; sin embargo, el tiempo hasta la aparición es más variable y puede producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

## 5.4 Redistribución de la grasa

Se ha observado redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluida obesidad central, engrandecimiento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), debilitación periférica, debilitación facial, aumento del busto y “aspecto cushingoide” en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos actualmente no se conocen. No se ha establecido una relación causal.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en mayor detalle en otras secciones:

- Reacciones graves de hipersensibilidad y en la piel [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Síndrome de reconstitución inmunológica [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]

## 6.1 Experiencia de ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

### Experiencia en ensayos clínicos en adultos

La evaluación de seguridad está basada en todos los datos de 1203 sujetos de los ensayos controlados con placebo de fase 3, TMC125-C206 y TMC125-C216, realizados sujetos adultos infectados con VIH-1 que recibieron tratamiento antirretroviral, 599 de los cuales recibieron INTELENCE (200 mg dos veces al día). En estos ensayos conjuntos la exposición intermedia de los sujetos en la sección de placebo y la sección de INTELENCE fue de 52.3 y 51 semanas, respectivamente. Las suspensiones del tratamiento debido a reacciones adversas a medicamentos (RAM) fueron del 5.2 % en la sección de INTELENCE y 2.6 % en la sección de placebo.

La reacción adversa a medicamentos más frecuente con una gravedad de al menos grado 2 fue el sarpullido (10.0 %). Se informaron síndrome de Stevens-Johnson, reacción de hipersensibilidad a medicamentos y eritema multiforme en menos del 0.1 % de los sujetos durante el desarrollo clínico con INTELENCE [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]. Un total del 2.2 % de los sujetos infectados con VIH-1 que recibían INTELENCE en ensayos de fase 3 debieron suspender el tratamiento debido a sarpullido. En general, en los ensayos clínicos el sarpullido fue de leve a moderado, se produjo principalmente en la segunda semana de terapia y fue poco frecuente después de la semana 4. Por lo general, el sarpullido se resolvió dentro de 1 a 2 semanas con terapia continua. La incidencia de sarpullido fue superior en mujeres en comparación con hombres en el grupo que recibió INTELENCE en los ensayos de fase 3 (se informó sarpullido  $\geq$  grado 2 en 9/60 [15.0 %] mujeres frente a 51/539 [9.5 %] hombres; se informaron suspensiones del tratamiento debido a sarpullido en 3/60 [5.0 %] mujeres frente a 10/539 [1.9 %] hombres) [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]. Los pacientes con antecedentes de sarpullido relacionado con inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa (NNRTI, por sus siglas en inglés) no presentaron mayor riesgo de desarrollo de sarpullido relacionado con INTELENCE en comparación con pacientes sin antecedentes de sarpullido relacionado con NNRTI.

### *Reacciones adversas comunes*

En la Tabla 2, se presentan las reacciones adversas a medicamentos clínicos de intensidad moderada o superior (superior o igual al grado 2) e informadas en al menos un 2 % de los sujetos tratados con INTELENCE y que se produjeron en una tasa superior comparada con el placebo (exceso del 1 %). Las anomalías de laboratorio consideradas reacciones adversas a medicamentos se incluyen en la Tabla 3.

**Tabla 2: Reacciones adversas a medicamentos (grados 2 a 4) en al menos el 2 % de los sujetos adultos (ensayos combinados TMC125-C206 y TMC125-C216)**

<b>Término preferido</b>	<b>INTELENCE + BR N=599 %</b>	<b>Placebo + BR N=604 %</b>
Sarpullido	10 %	3 %
Neuropatía periférica	4 %	2 %

N=cantidad total de sujetos por grupo de tratamiento, BR=régimen de base

### *Reacciones adversas menos comunes*

Las reacciones adversas a medicamentos emergentes en el tratamiento que se produjeron en menos del 2 % de los sujetos (599 sujetos) que recibieron INTELENCE y de intensidad moderada (superior o igual al grado 2) se enumeran a continuación por sistema corporal:

*Trastornos cardíacos:* infarto de miocardio, angina de pecho, fibrilación auricular

*Trastornos auditivos y laberínticos:* vértigo

*Trastornos de la vista:* visión borrosa

*Trastornos gastrointestinales:* enfermedad de reflujo gastroesofágico, flatulencia, gastritis, distensión abdominal, pancreatitis, estreñimiento, boca seca, hematemesis, arcadas, estomatitis

*Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración:* pereza

*Trastornos hematológicos:* anemia hemolítica

*Trastornos hepatobiliares:* insuficiencia hepática, hepatomegalia, hepatitis citolítica, esteatosis hepática, hepatitis

*Trastornos del sistema inmunitario:* hipersensibilidad al medicamento, síndrome de reconstitución inmunológica

*Trastornos nutricionales y metabólicos:* diabetes mellitus, anorexia, dislipidemias

*Trastornos del sistema nervioso:* parestesia, somnolencia, convulsión, hipoestesia, amnesia, síncope, alteración de la atención, hipersomnio, temblor

*Trastornos psiquiátricos:* ansiedad, trastornos del sueño, sueños anormales, confusión, desorientación, nerviosismo, pesadillas

*Trastornos renales y urinarios:* insuficiencia renal aguda

*Trastornos en el sistema reproductivo y mamarios:* ginecomastia

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:* disnea inducida por ejercicio, broncoespasmo

*Trastornos de tejidos cutáneos y subcutáneos:* sudores nocturnos, lipohipertrofia, prurigo, hiperhidrosis, piel seca, rostro hinchado

Las reacciones adversas a medicamentos adicionales de intensidad moderada observadas en otros ensayos fueron lipodistrofia adquirida, edema angioneurótica, eritema multiforme y accidente cerebrovascular hemorrágico, cada una de ellas informadas en no más del 0.5 % de los sujetos.

### *Anormalidades de laboratorio en pacientes que recibieron tratamiento*

En la Tabla 3, se presentan las anomalías de laboratorio seleccionadas de grado 2 a 4 que representan un empeoramiento de los valores iniciales observados en sujetos adultos tratados con INTELENCE.

**Tabla 3: Anormalidades de laboratorio seleccionadas de grado 2 a 4 observadas en sujetos que recibieron tratamiento (ensayos combinados TMC125-C206 y TMC125-C216)**

Parámetro de laboratorio	Rango de toxicidad DAIDS	INTELENCE + BR N=599 %	Placebo + BR N=604 %
<b>BIOQUÍMICA GENERAL</b>			
<b>Amilasa pancreática</b>			
Grado 2	>1.5–2 x ULN	7 %	8 %
Grado 3	>2–5 x ULN	7 %	8 %
Grado 4	>5 x ULN	2 %	1 %
<b>Lipasa</b>			
Grado 2	>1.5–3 x ULN	4 %	6 %
Grado 3	>3–5 x ULN	2 %	2 %
Grado 4	>5 x ULN	1 %	<1 %
<b>Creatinina</b>			
Grado 2	>1.4–1.8 x ULN	6 %	5 %
Grado 3	>1.9–3.4 x ULN	2 %	1 %
Grado 4	>3.4 x ULN	0 %	<1 %
<b>HEMATOLOGÍA</b>			
<b>Disminución de hemoglobina</b>			
Grado 2	90–99 g/l	2 %	4 %
Grado 3	70–89 g/l	<1 %	<1 %
Grado 4	< 70 g/l	<1 %	<1 %
<b>Recuento de glóbulos blancos</b>			
Grado 2	1,500–1,999/mm <sup>3</sup>	2 %	3 %
Grado 3	1,000–1,499/mm <sup>3</sup>	1 %	4 %
Grado 4	<1,000/mm <sup>3</sup>	1 %	<1 %
<b>Neutrófilos</b>			
Grado 2	750–999/mm <sup>3</sup>	5 %	6 %
Grado 3	500–749/mm <sup>3</sup>	4 %	4 %
Grado 4	<500/mm <sup>3</sup>	2 %	3 %
<b>Recuento de plaquetas</b>			
Grado 2	50,000–99,999/mm <sup>3</sup>	3 %	5 %
Grado 3	25,000–49,999/mm <sup>3</sup>	1 %	1 %
Grado 4	<25,000/mm <sup>3</sup>	<1 %	<1 %
<b>LÍPIDOS Y GLUCOSA</b>			
<b>Colesterol total</b>			
Grado 2	>6.20–7.77 mmol/l 240–300 mg/dl	20 %	17 %
Grado 3	>7.77 mmol/l >300 mg/dl	8 %	5 %
<b>Lipoproteína de baja densidad</b>			
Grado 2	4.13–4.9 mmol/l 160–190 mg/dl	13 %	12 %
Grado 3	>4.9 mmol/l >190 mg/dl	7 %	7 %
<b>Triglicéridos</b>			
Grado 2	5.65–8.48 mmol/l 500–750 mg/dl	9 %	7 %
Grado 3	8.49–13.56 mmol/l 751–1200 mg/dl	6 %	4 %
Grado 4	>13.56 mmol/l >1200 mg/dl	4 %	2 %
<b>Niveles elevados de glucosa</b>			
Grado 2	6.95–13.88 mmol/l 161–250 mg/dl	15 %	13 %
Grado 3	13.89–27.75 mmol/l 251–500 mg/dl	4 %	2 %
Grado 4	>27.75 mmol/l >500 mg/dl	0 %	<1 %

<b>PARAMETROS HEPATICOS</b>			
<b>Alanina aminotransferasa</b>			
Grado 2	2.6–5 x ULN	6 %	5 %
Grado 3	5.1–10 x ULN	3 %	2 %
Grado 4	>10 x ULN	1 %	<1 %
<b>Aspartato aminotransferasa</b>			
Grado 2	2.6–5 x ULN	6 %	8 %
Grado 3	5.1–10 x ULN	3 %	2 %
Grado 4	>10 x ULN	<1 %	<1 %

ULN=límite superior de lo normal, BR=régimen de base

### *Pacientes con coinfección de virus de hepatitis B o C*

En los ensayos de fase 3 TMC125-C206 y TMC125-C216, se permitió la inscripción de 139 sujetos (12.3 %) con infección conjunta del virus de la hepatitis B crónica y hepatitis C de los 1129 sujetos. Las anomalías AST y ALT se produjeron más frecuentemente en sujetos coinfectados con el virus de hepatitis B y hepatitis C para ambos grupos de tratamiento. Las anomalías de laboratorio de grado 2 o superior que representaron un empeoramiento de los valores iniciales de AST, ALT o bilirrubina total producidas en el 27.8 %, 25.0 % y 7.1 % respectivamente de los sujetos coinfectados tratados con INTELENCE en comparación con el 6.7 %, 7.5 % y 1.8 % de los sujetos tratados con INTELENCE no coinfectados. En general, los eventos adversos informados por sujetos tratados con INTELENCE con coinfección del virus de la hepatitis B y hepatitis C fueron similares a los de los sujetos tratados con INTELENCE sin coinfección del virus de la hepatitis B y hepatitis C.

### Experiencia en ensayos clínicos con sujetos pediátricos (de 2 años a menos de 18 años de edad)

La evaluación de la seguridad en pacientes pediátricos se basa en dos ensayos de un solo grupo. TMC125-C213 es un ensayo de fase 2 en el que 101 sujetos pediátricos infectados con VIH-1 de 6 años a menos de 18 años de edad con tratamiento antirretroviral previo recibieron INTELENCE en combinación con otros agentes antirretrovirales (análisis de la semana 24). TMC125-C234/IMPAACT P1090 es un ensayo de fase 1/2 en el que 20 sujetos pediátricos infectados con VIH-1 de 2 años a menos de 6 años de edad con tratamiento antirretroviral previo recibieron INTELENCE en combinación con otros agentes antirretrovirales (análisis de la semana 24) [*consulte Estudios clínicos (14.2)*].

En TMC125-C213, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas a medicamentos en sujetos pediátricos de 6 años a menos de 18 años de edad fueron comparables a los observados en sujetos adultos, excepto por el sarpullido que se observó con mayor frecuencia en sujetos pediátricos. Las reacciones adversas a medicamentos más comunes en al menos un 2 % de los sujetos pediátricos fueron sarpullido y diarrea. Se informó la presencia de sarpullido más frecuentemente en mujeres que en hombres (se informó sarpullido  $\geq$  grado 2 en 13/64 [20.3 %] mujeres frente a 2/37 [5.4 %] hombres; se informaron suspensiones del tratamiento debido a sarpullido en 4/64 [6.3 %] mujeres frente a 0/37 [0 %] hombres). El sarpullido (superior o igual al grado 2) se produjo en un 15 % de los sujetos pediátricos de 6 años a menos de 18 años de edad. En la mayoría de los casos, el sarpullido fue de leve a moderado, de tipo macular/papular y se produjo en la segunda semana del tratamiento. El sarpullido fue autolimitante y generalmente, se resolvió dentro de 1 semana con terapia continua. El perfil de seguridad para los sujetos que completaron 48 semanas de tratamiento fue similar al de quienes completaron 24 semanas de tratamiento.



En TMC125-C234/IMPAACT P1090, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas a medicamentos en sujetos pediátricos de 2 años a menos de 6 años de edad durante la semana 24 fueron comparables a los observados en adultos. Las reacciones adversas a medicamentos más comunes (de cualquier grado) en sujetos pediátricos fueron sarpullido (50 % [10/20]) y diarrea (25 % [5/20]). En este grupo de edad, ningún sujeto tuvo sarpullido de grado 3 o de grado 4 y ningún sujeto interrumpió prematuramente el tratamiento debido al sarpullido. Un sujeto interrumpió la administración de etravirina debido a la elevación asintomática de la lipasa.

## **6.2 Experiencia en poscomercialización**

Los siguientes eventos se han identificado durante el uso de posterior a la comercialización de INTELENCE. Debido a que estos eventos fueron informados de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición al medicamento.

*Trastornos del sistema inmunitario:* se han informado reacciones graves de hipersensibilidad, incluido DRESS y casos de insuficiencia hepática [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* rabdomiolisis

*Trastornos de tejidos cutáneos y subcutáneos:* se han informado casos mortales de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

## **7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

### **7.1 Potencial de que otros medicamentos afecten a INTELENCE**

La etravirina es un sustrato de CYP3A, CYP2C9 y CYP2C19. Por lo tanto, la administración conjunta de INTELENCE con medicamentos que induzcan o inhiban CYP3A, CYP2C9 y CYP2C19 puede modificar el perfil de reacción adversa o efecto terapéutico de INTELENCE (consulte la Tabla 4) [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

### **7.2 Potencial de que INTELENCE afecte a otros medicamentos**

La etravirina es un inductor de CYP3A y un inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y glucoproteína P (P-gp). Por lo tanto, la administración conjunta de medicamentos que sean sustratos de CYP3A, CYP2C9 y CYP2C19 o sean transportados por P-gp con INTELENCE puede modificar el perfil de reacción adversa o efecto terapéutico de los medicamentos administrados conjuntamente (consulte la Tabla 4) [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

### **7.3 Interacciones farmacológicas importantes**

En la Tabla 4, se muestran las interacciones farmacológicas importantes en función de qué modificaciones de dosis o régimen de INTELENCE o el medicamento coadministrado se recomiendan. Los medicamentos que no se recomiendan para la coadministración con INTELENCE también se incluyen en la Tabla 4 [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

**Tabla 4: Interacciones farmacológicas importantes**

Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto en la concentración de etravirina o del medicamento concomitante	Comentario clínico
<b>Agentes antivirales contra el VIH: inhibidores de la cadena de integrasa</b>		
dolutegravir*	↓ dolutegravir ↔ etravirina	La etravirina redujo significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Mediante comparaciones entre estudios con los datos farmacocinéticos históricos de etravirina, dolutegravir parece no afectar la farmacocinética de etravirina.
dolutegravir/darunavir/ ritonavir*	↓ dolutegravir ↔ etravirina	El efecto de la etravirina sobre las concentraciones plasmáticas de dolutegravir fue mitigado por la coadministración de darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir, y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Dolutegravir solo debe usarse con INTELENCE cuando se coadministra con atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o lopinavir/ritonavir.
dolutegravir/lopinavir/ ritonavir*	↔ dolutegravir ↔ etravirina	
<b>Agentes antivirales contra el VIH: inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa (NNRTI)</b>		
efavirenz* nevirapina*	↓ etravirina	No se demostró que la combinación de dos NNRTI sea beneficiosa. La administración concomitante de INTELENCE con efavirenz o nevirapina puede causar una disminución importante en las concentraciones de plasma de etravirina y pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE. No se recomienda la coadministración de INTELENCE y otros NNRTI.
delavirdina	↑ etravirina	No se demostró que la combinación de dos NNRTI sea beneficiosa. INTELENCE y delavirdina no se deben administrar de manera conjunta.
rilpivirina	↓ rilpivirina ↔ etravirina	No se demostró que la combinación de dos NNRTI sea beneficiosa. No se recomienda la coadministración de INTELENCE y rilpivirina.
<b>Agentes antivirales contra el VIH: inhibidores de la proteasa (PI)</b>		
atazanavir* (sin ritonavir)	↓ atazanavir	No se recomienda la coadministración de INTELENCE y atazanavir sin ritonavir en dosis bajas.
atazanavir/ritonavir*	↓ atazanavir ↔ etravirina	La administración concomitante de INTELENCE con atazanavir/ritonavir redujo la C <sub>min</sub> de atazanavir, pero no se considera clínicamente relevante. La exposición sistémica media (AUC) de etravirina luego de la coadministración de INTELENCE con atazanavir/ritonavir en sujetos infectados con VIH fue similar a la exposición sistémica media de etravirina observada en los ensayos de fase 3 luego de la coadministración de INTELENCE y darunavir/ritonavir (como parte del régimen de base). INTELENCE y atazanavir/ritonavir se pueden coadministrar sin ajustes de dosis.
atazanavir/cobicistat	↓ atazanavir ↓ cobicistat	No se recomienda la administración conjunta de INTELENCE y atazanavir/cobicistat porque puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia al atazanavir.

darunavir/ritonavir*	↓ etravirina	La exposición sistémica media (AUC) de etravirina se redujo cuando INTELENCE se administró de forma conjunta con darunavir/ritonavir. Debido a que todos los sujetos en los ensayos de fase 3 recibieron darunavir/ritonavir como parte del régimen de base y las exposiciones de etravirina de estos ensayos se determinaron como seguras y efectivas, INTELENCE y darunavir/ritonavir se pueden coadministrar sin ajustes de dosis.
darunavir/cobicistat	↓ cobicistat darunavir: efecto desconocido	No se recomienda la administración conjunta de INTELENCE y darunavir/cobicistat porque puede ocasionar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia al darunavir.
fosamprenavir (sin ritonavir)	↑ amprenavir	La administración concomitante de INTELENCE y fosamprenavir sin ritonavir de dosis baja puede causar una modificación importante en la concentración plasmática de amprenavir. No se recomienda la coadministración de INTELENCE y fosamprenavir sin ritonavir en dosis bajas.
fosamprenavir/ritonavir*	↑ amprenavir	Debido a un aumento importante en la exposición sistémica de amprenavir, la dosis adecuada de la combinación de INTELENCE y fosamprenavir/ritonavir no se ha establecido. No se recomienda la coadministración de INTELENCE y fosamprenavir/ritonavir.
indinavir* (sin ritonavir)	↓ indinavir	La administración concomitante de INTELENCE e indinavir sin ritonavir de dosis baja puede causar una modificación importante en la concentración plasmática de indinavir. No se recomienda la coadministración de INTELENCE e indinavir sin ritonavir en dosis bajas.
lopinavir/ritonavir*	↓ etravirina	La exposición sistémica media (AUC) de etravirina se redujo después de la coadministración de INTELENCE y lopinavir/ritonavir (comprimido). Debido a que la reducción en las exposiciones sistémicas medias de etravirina en presencia de lopinavir/ritonavir es similar a la reducción en las exposiciones sistémicas medias de etravirina en presencia de darunavir/ritonavir, INTELENCE y lopinavir/ritonavir se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis.
nelfinavir (sin ritonavir)	↑ nelfinavir	La administración concomitante de INTELENCE y nelfinavir sin ritonavir de dosis baja puede causar una modificación importante en la concentración plasmática de nelfinavir. No se recomienda la coadministración de INTELENCE y nelfinavir sin ritonavir en dosis bajas.
ritonavir*	↓ etravirina	La administración concomitante de INTELENCE y 600 mg de ritonavir dos veces al día puede causar una disminución importante en la concentración plasmática de etravirina y la pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE. No se recomienda la coadministración de INTELENCE y 600 mg de ritonavir dos veces al día.
saquinavir/ritonavir*	↓ etravirina	La exposición sistémica media (AUC) de etravirina se redujo cuando INTELENCE se administró en forma conjunta con saquinavir/ritonavir. Debido a que la reducción en las exposiciones sistémicas medias de etravirina en presencia de saquinavir/ritonavir es similar a la reducción en las exposiciones

tipranavir/ritonavir*	↓ etravirina	<p>sistémicas medias de etravirina en presencia de darunavir/ritonavir, INTELENCE y saquinavir/ritonavir se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis.</p> <p>La administración concomitante de INTELENCE y tipranavir/ritonavir puede causar una disminución importante en las concentraciones plasmáticas de etravirina y la pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE. No se recomienda la coadministración de INTELENCE y tipranavir/ritonavir</p>
<b>Antagonistas de CCR5</b>		
maraviroc*	↔ etravirina ↓ maraviroc	Cuando se coadministra INTELENCE con maraviroc ante la ausencia de un potente inhibidor de CYP3A (p. ej., inhibidor de proteasa estimulado con ritonavir), la dosis recomendada de maraviroc es 600 mg dos veces al día. No se necesita ajuste de dosis de INTELENCE.
maraviroc/darunavir/ ritonavir*†	↔ etravirina ↑ maraviroc	Cuando se coadministra INTELENCE con maraviroc ante la presencia de un potente inhibidor de CYP3A (p. ej., inhibidor de proteasa estimulado con ritonavir), la dosis recomendada de maraviroc es 150 mg dos veces al día. No se necesita ajuste de dosis de INTELENCE.
<b>Otros agentes</b>		
<b>Antiarrítmicos:</b> digoxina*	↔ etravirina ↑ digoxina	En pacientes que estén iniciando una combinación de INTELENCE y digoxina, se debe recetar inicialmente la menor dosis de digoxina. En pacientes en un régimen estable de digoxina y que estén iniciando el tratamiento con INTELENCE, no es necesario hacer un ajuste de dosis de INTELENCE ni digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina se deben controlar y usar para ajustar la dosis de digoxina y lograr el efecto clínico deseado.
amiodarona bepidil disopiramida flecainida lidocaína (sistémica) mexiletina propafenona quinidina	↓ antiarrítmicos	Las concentraciones de estos antiarrítmicos pueden disminuir cuando se coadministran con INTELENCE. INTELENCE y los antiarrítmicos se deben coadministrar con precaución. De ser posible, se recomienda el control de la concentración de medicamentos.
<b>Anticoagulante:</b> warfarina	↑ anticoagulantes	Las concentraciones de warfarina pueden aumentar cuando se coadministra con INTELENCE. La razón normalizada internacional (international normalized ratio, INR) se debe controlar cuando la warfarina se combina con INTELENCE.
<b>Anticonvulsivos:</b> carbamazepina fenobarbital fenitoína	↓ etravirina	La carbamazepina, el fenobarbital y las fenitoínas son inductores de las enzimas CYP450. INTELENCE no se debe administrar en combinación con carbamazepina, fenobarbital ni fenitoínas, ya que la coadministración puede causar disminuciones importantes en las concentraciones plasmáticas de etravirina y la pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE.
<b>Antifúngicos:</b> fluconazol*	↑ etravirina ↔ fluconazol	La coadministración de etravirina y fluconazol aumentó de forma importante las exposiciones de etravirina. La cantidad de datos de seguridad de estas mayores exposiciones de etravirina es limitada. Por lo tanto, la etravirina y el fluconazol se deben coadministrar con precaución. No se necesita ajuste de dosis de INTELENCE ni de fluconazol.

voriconazol*	↑ voriconazol	La coadministración de etravirina y voriconazol aumentó de forma importante las exposiciones de etravirina. La cantidad de datos de seguridad en estas mayores exposiciones de etravirina es limitada. Por lo tanto, la etravirina y el voriconazol se deben coadministrar con precaución. No se necesita ajuste de dosis de INTELENCE ni de voriconazol.
<b>Antifúngicos:</b> itraconazol ketoconazol posaconazol	↑ etravirina ↓ itraconazol ↓ ketoconazol ↔ posaconazol	El posaconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. El itraconazol y el ketoconazol son inhibidores potentes, como así también sustratos de CYP3A4. La administración sistémica y concomitante de itraconazol o ketoconazol e INTELENCE puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. De manera simultánea, INTELENCE puede disminuir las concentraciones plasmáticas de itraconazol o ketoconazol. Pueden ser necesarios ajustes de dosis para itraconazol, ketoconazol o posaconazol según los demás medicamentos coadministrados.
<b>Antiféccioso:</b> claritromicina*	↑ etravirina ↓ claritromicina ↑ 14-OH claritromicina	INTELENCE disminuyó la exposición de claritromicina. Sin embargo, aumentaron las concentraciones de metabolitos activos y 14-hidroxi-claritromicina. Debido a que la 14-hidroxi-claritromicina ha reducido la actividad contra el complejo <i>Mycobacterium avium</i> ( <i>Mycobacterium avium</i> complex, MAC), la actividad general contra este patógeno se puede modificar. Se deben considerar las alternativas a la claritromicina, como azitromicina, para el tratamiento del MAC.
<b>Antipalúdico:</b> arteméter/lumefantrina*	↔ etravirina ↓ arteméter ↓ dihidroartemisinina ↓ lumefantrina	Se debe tener precaución al coadministrar INTELENCE y arteméter/lumefantrina, ya que se desconoce si la disminución de la exposición de arteméter o su metabolitos activos, dihidroartemisinina, podrían producir reducción de la eficacia antimalarial. No se necesita ajuste de dosis de INTELENCE.
<b>Antimicobacterianos:</b> rifampina rifapentina	↓ etravirina	La rifampina y la rifapentina son inductores potentes de enzimas CYP450. INTELENCE no se debe utilizar con rifampina ni rifapentina, ya que la coadministración puede causar disminuciones importantes en las concentraciones plasmáticas de etravirina y la pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE.
<b>Antimicobacteriano:</b> rifabutina*	↓ etravirina ↓ rifabutina ↓ 25-O-desacetil-rifabutina	Si INTELENCE NO se coadministra con un inhibidor de proteasa/ritonavir, se recomienda rifabutina a una dosis de 300 mg por día.  Si INTELENCE se coadministra con darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir o saquinavir/ritonavir, no se debe coadministrar rifabutina debido a la posibilidad de reducciones importantes en la exposición a etravirina.
<b>Benzodiazepina:</b> diazepam	↑ diazepam	La administración concomitante de INTELENCE con diazepam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de diazepam. Es posible que sea necesario reducir la dosis de diazepam.
<b>Corticosteroide:</b> dexametasona (sistémica)	↓ etravirina	La dexametasona sistémica induce la CYP3A y puede disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina. Esto puede provocar la pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE. La dexametasona sistémica se debe utilizar con precaución o se deben tener en cuenta las alternativas, especialmente para el uso a largo plazo.
<b>Productos naturales:</b> hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ etravirina	La administración concomitante de INTELENCE con productos que contengan hierba de San Juan puede causar una disminución importante en las concentraciones plasmáticas de etravirina y pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE. INTELENCE y

		los productos que contengan hierba de San Juan no se deben coadministrar.
<b>Antivirales que actúan directamente sobre el virus de la hepatitis C (VHC):</b> daclatasvir  elbasvir/grazoprevir  simeprevir	↓ daclatasvir  ↓ elbasvir ↓ grazoprevir  ↓ simeprevir	La coadministración de INTELENCE con daclatasvir puede disminuir las concentraciones de daclatasvir. Aumente la dosis de daclatasvir a 90 mg una vez al día.  La coadministración de INTELENCE con elbasvir/grazoprevir puede disminuir las concentraciones de elbasvir y grazoprevir, lo que da lugar a una reducción del efecto terapéutico de elbasvir/grazoprevir. No se recomienda la coadministración.  La coadministración de INTELENCE con simeprevir puede disminuir las concentraciones de simeprevir. No se recomienda la coadministración.
<b>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:</b> atorvastatina*  pravastatina rosuvastatina  lovastatina simvastatina  fluvastatina pitavastatina	↔ etravirina ↓ atorvastatina ↑ 2-OH-atorvastatina  ↔ etravirina ↔ pravastatina ↔ rosuvastatina  ↓ lovastatina ↓ simvastatina  ↑ fluvastatina ↑ pitavastatina	La combinación de INTELENCE y atorvastatina se puede administrar sin ajustes de dosis. Sin embargo, es posible que se deba modificar la dosis de atorvastatina según la respuesta clínica.  No se espera una interacción entre pravastatina, rosuvastatina e INTELENCE.  La lovastatina y simvastatina son sustratos de CYP3A y la coadministración con INTELENCE puede producir concentraciones plasmáticas inferiores del inhibidor de la HMG-CoA reductasa.  La fluvastatina y pitavastatina se metabolizan por CYP2C9 y la coadministración con INTELENCE puede tener como resultado concentraciones plasmáticas inferiores del inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Es posible que se deba ajustar la dosis de estos inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
<b>Inmunosupresores:</b> ciclosporina sirolimus tacrolimus	↓ inmunosupresores	INTELENCE y los inmunosupresores sistémicos se deben coadministrar con precaución porque las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus o tacrolimus se pueden ver afectadas.
<b>Analgésicos narcóticos/tratamiento de la dependencia de opioides:</b> buprenorfina buprenorfina/naloxona* metadona*	↔ etravirina ↓ buprenorfina ↔ norbuprenorfina ↔ metadona	INTELENCE y buprenorfina (o buprenorfina/naloxona) se pueden coadministrar sin ajustes de dosis. Sin embargo, se recomienda el control clínico de los síntomas de abstinencia, ya que la terapia de mantenimiento con buprenorfina (o buprenorfina/naloxona) puede necesitar ajustes en algunos pacientes.  INTELENCE y metadona se pueden coadministrar sin ajustes de dosis. Sin embargo, se recomienda el control clínico de los síntomas de abstinencia, ya que la terapia de mantenimiento con metadona puede necesitar ajustes en algunos pacientes.

<b>Inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5):</b> sildenafil* tadalafil vardenafilo	↓ sildenafil ↓ N-desmetil-sildenafil	INTELENCE y sildenafil se pueden coadministrar sin ajustes de dosis. Sin embargo, la dosis de sildenafil puede necesitar modificaciones según el efecto clínico.
<b>Inhibidores de agregación plaquetaria:</b> clopidogrel	↓ metabolito (activo) de clopidogrel	La activación de clopidogrel a sus metabolitos activos puede disminuir cuando el clopidogrel se coadministra con INTELENCE. Se deben considerar las alternativas al clopidogrel.

↑=aumento, ↓=disminución, ↔=sin cambio

\* La interacción entre INTELENCE y el medicamento se evaluó en un estudio clínico. Se prevén las demás interacciones farmacológicas mostradas.

† La referencia para la exposición a etravirina son los parámetros farmacocinéticos de la etravirina en presencia de darunavir/ritonavir.

## 7.4 Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con INTELENCE

Además de los medicamentos incluidos en la Tabla 4, la interacción entre INTELENCE y los siguientes medicamentos se evaluó en estudios clínicos y no se necesita un ajuste de dosis para ninguno de ellos [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]: didanosina, enfuvirtida (ENF), etinilestradiol/noretindrona, omeprazol, paroxetina, raltegravir, ranitidina y fumarato de disoproxilo de tenofovir.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que supervisa los resultados del embarazo en las mujeres expuestas a INTELENCE durante este. Se recomienda a los proveedores de atención médica registrar a sus pacientes en el Registro de embarazos con antirretrovirales (APR) por teléfono al 1-800-258-4263.

#### Resumen de los riesgos

Los datos prospectivos sobre embarazos de los ensayos clínicos y el APR no son suficientes para evaluar adecuadamente el riesgo de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos o resultados maternos o fetales adversos. El uso de etravirina durante el embarazo se ha evaluado en un número limitado de personas según lo informado por el APR, y los datos disponibles muestran 1 defecto congénito en 66 exposiciones durante el primer trimestre a regímenes que contienen etravirina (*consulte Datos*).

La tasa de antecedentes estimada de defectos congénitos importantes es del 2.7 % en la población de referencia de EE.UU. del Programa de Defectos Congénitos del Área Metropolitana de Atlanta (Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, MACDP). La tasa de abortos espontáneos no se informa en el APR. La tasa de base estimada de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos en la población general de Estados Unidos es del 15 al 20 %. Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para la población indicada.

En estudios de reproducción animal, no se observaron efectos adversos en el desarrollo con etravirina administrada por vía oral a exposiciones equivalentes a las de la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) de 400 mg al día (*consulte Datos*).

## Datos

### *Datos en seres humanos*

Según informes prospectivos al APR de 116 nacidos vivos después de la exposición a regímenes que contenían etravirina durante el embarazo (incluidos 66 expuestos en el primer trimestre y 38 expuestos en el segundo/tercer trimestre), el número de defectos congénitos en nacidos vivos para etravirina fue 1 de 66 con exposición en el primer trimestre y 0 de 38 en el segundo/tercer trimestre. Los informes prospectivos del APR de los defectos congénitos importantes totales en embarazos expuestos a INTELENCE se comparan con una tasa de defectos congénitos total en los EE. UU. Las limitaciones metodológicas del APR incluyen el uso del MACDP como grupo comparador externo. Las limitaciones del uso de un comparador externo incluyen diferencias en la metodología y las poblaciones, así como confusión debido a la enfermedad subyacente; estas limitaciones impiden una comparación precisa de los resultados.

INTELENCE (200 mg dos veces al día) en combinación con otros agentes antirretrovirales se evaluó en un ensayo clínico en el que participaron 15 mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo y posparto. Trece sujetos completaron el ensayo durante el período posparto (de 6 a 12 semanas después del parto). Los datos farmacocinéticos demostraron que la exposición a etravirina total fue generalmente mayor durante el embarazo en comparación con el posparto [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

Entre los sujetos que fueron suprimidos virológicamente (ARN del VIH-1 menor de 50 copias/ml) al inicio del estudio (9/13), la supresión virológica se mantuvo durante el tercer trimestre y el período posparto. Entre los sujetos con ARN del VIH-1 mayor de 50 copias/ml y menor de 400 copias/ml al inicio del estudio (3/13), las cargas virales se mantuvieron por debajo de 400 copias/ml. En un sujeto con ARN del VIH-1 superior a 1,000 copias/ml al inicio del estudio (1/13), el ARN del VIH-1 se mantuvo por encima de 1,000 copias/ml durante el período de estudio. En este estudio, nacieron 13 bebés de 13 embarazadas infectadas por el VIH. Los resultados de la prueba del VIH-1 no estuvieron disponibles para 2 bebés. Entre los once bebés con resultados de la prueba del VIH-1 disponibles, nacidos de 11 mujeres embarazadas infectadas con VIH que completaron el estudio, todos tuvieron resultados negativos para el VIH-1 al momento del parto. No se observaron hallazgos de seguridad inesperados en comparación con el perfil de seguridad conocido de INTELENCE en adultas no embarazadas.

### *Datos en animales*

Se realizaron estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas (a 250, 500 y 1000 mg/kg/día) y conejas (a 125, 250 y 375 mg/kg/día) a las que se les administró etravirina en los días 6 a 16 y 6 a 19 de gestación, respectivamente. En ambas especies no se observaron efectos embrio-fetales relacionados con el tratamiento. Además, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento en un estudio de desarrollo pre y posnatal realizado en ratas a las que se les administraron dosis orales de hasta 500 mg/kg/día desde el día 7 de gestación hasta el día 7 de lactancia. Las exposiciones a medicamentos sistémicos logradas con la dosis alta en estos estudios con animales fueron equivalentes a las exposiciones a la MRHD.



## 8.2 Lactancia

### Resumen de los riesgos

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomendaron que las madres infectadas con VIH-1 no amamanten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH.

Sobre la base de datos limitados, se ha demostrado que la etravirina está presente en la leche materna humana. No existen datos sobre los efectos de la etravirina en los lactantes o la producción de leche.

Debido al potencial de (1) transmisión del VIH-1 (en bebés VIH negativos), (2) desarrollo de resistencia viral (en bebés VIH positivos) y (3) reacciones adversas en bebés lactantes similares a las observadas en adultos, dé instrucciones a las madres para que no amamanten si se les administra INTELENCE.

## 8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de INTELENCE para el tratamiento de pacientes pediátricos infectados por el VIH de 2 años a menos de 18 años de edad [*consulte Indicaciones y modo de uso (1) y Posología y forma de administración (2.3)*]. El uso de INTELENCE en pacientes pediátricos de 2 años a menos de 18 años de edad está respaldado por pruebas de estudios adecuados y bien controlados de INTELENCE en adultos con datos adicionales de dos ensayos de fase 2 en sujetos pediátricos con tratamiento previo, TMC125-C213, de 6 años a menos de 18 años de edad (N=101) y TMC125-C234/IMPAACT P1090, de 2 años a menos de 6 años de edad (N=20). Ambos estudios fueron ensayos abiertos de un solo grupo de etravirina más un régimen de base optimizado. En los ensayos clínicos, la seguridad, la farmacocinética y la eficacia fueron comparables a las observadas en adultos, excepto por el sarpullido (mayor o igual a Grado 2) que se observó con mayor frecuencia en sujetos pediátricos [*consulte Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.2)*]. Se han recibido informes posteriores a la comercialización sobre síndrome de Stevens-Johnson en pacientes pediátricos que recibieron INTELENCE [*consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.2)*].

No se recomienda el tratamiento con INTELENCE en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Cinco sujetos infectados con VIH de 1 año a <2 años de edad se inscribieron en el estudio TMC125-C234/IMPAACT P1090. La exposición a etravirina fue menor que la informada en adultos infectados con VIH [la relación media geométrica AUC<sub>12h</sub> (90 % CI) fue de 0.59 (0.34, 1.01) para sujetos pediátricos de 1 año a <2 años en comparación con los adultos]. Se produjo fallo virológico en la semana 24 (ARN-VIH confirmado mayor o igual a 400 copias/ml) en 3 de 4 sujetos evaluables que interrumpieron antes o habían llegado a la semana 24. Uno de los tres sujetos que experimentaron insuficiencia virológica desarrolló resistencia genotípica y fenotípica a la etravirina.

## 8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de INTELENCE no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de más de 65 años de edad para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en la respuesta entre los sujetos ancianos y los más jóvenes. En general, la elección de la dosis para un paciente anciano debe ser prudente y reflejar la mayor frecuencia de reducción de la función hepática, renal o cardíaca y la enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

## 8.6 Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis de INTELENCE en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B). No se ha evaluado la farmacocinética de INTELENCE en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

## 8.7 Insuficiencia renal

Debido a que la eliminación renal de etravirina es insignificante (menos del 1.2 %), no se espera una disminución en la eliminación corporal total en pacientes con insuficiencia renal. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Como la etravirina está altamente unida a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

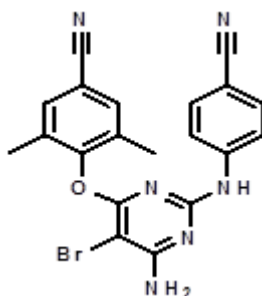
## 10 SOBREDOSIS

No existe un antídoto específico para la sobredosis de INTELENCE. La experiencia en seres humanos con sobredosis de INTELENCE es limitada. La dosis más alta estudiada en voluntarios sanos fue de 400 mg por día. El tratamiento de la sobredosis de INTELENCE consiste en medidas de apoyo generales que incluyen control de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente. Dado que la etravirina está muy unida a las proteínas, es poco probable que la diálisis produzca una eliminación significativa del principio activo.

## 11 DESCRIPCIÓN

INTELENCE (etravirina) es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI) del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

El nombre químico de la etravirina es 4-[[6-amino-5-bromo-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo. Su fórmula molecular es  $C_{20}H_{15}BrN_6O$  y su peso molecular es 435.28. La etravirina tiene la siguiente fórmula estructural:



La etravirina es un polvo de blanco a marrón levemente amarillento. La etravirina es prácticamente insoluble en agua en una amplia gama de pH. Es muy ligeramente soluble en glicol de propileno y levemente soluble en etanol. La etravirina es soluble en glicol de polietileno (PEG)400 y libremente soluble en algunos solventes orgánicos (p. ej., N,N-dimetilformamida y tetrahidrofurano).

Los comprimidos de 25 mg de INTELENCE están disponibles en comprimidos de color blanco a blancuzco, de forma ovalada y marcados para la administración por vía oral. Cada comprimido de 25 mg contiene 25 mg de etravirina y los ingredientes inactivos dióxido de silicón coloidal, croscarmelosa de sodio, hipromelosa, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

Los comprimidos de 100 mg de INTELENCE están disponibles en comprimidos de color blanco a blancuzco, de forma ovalada para la administración por vía oral. Cada comprimido de 100 mg contiene 100 mg de etravirina y los ingredientes inactivos dióxido de silicona coloidal, croscarmelosa de sodio, hipromelosa, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

Los comprimidos de 200 mg de INTELENCE están disponibles en comprimidos de color blanco a blancuzco, de forma biconvexa y grabados para la administración por vía oral. Cada comprimido de 200 mg contiene 200 mg de etravirina y los ingredientes inactivos dióxido de silicona coloidal, croscarmelosa de sodio, hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y celulosa microcristalina silificada.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

La etravirina es un medicamento antrirretroviral [*consulte Microbiología (12.4)*].

### 12.2 Farmacodinámica

#### Electrofisiología cardíaca

En un estudio de QT/QTc minucioso en 41 sujetos sanos, una dosis de INTELENCE 200 mg dos veces al día o 400 mg una vez al día no afectó el intervalo QT/QTc.

### 12.3 Farmacocinética

Las propiedades de farmacocinética de INTELENCE se determinaron en sujetos adultos sanos y en sujetos pediátricos y adultos infectados con VIH-1 que recibieron tratamiento. Las exposiciones sistémicas (AUC) a etravirina fueron menores en sujetos infectados con VIH-1 (Tabla 5) que en sujetos sanos.

**Tabla 5: Cálculos farmacocinéticos poblacionales de etravirina 200 mg dos veces al día en sujetos adultos infectados con VIH-1 (datos integrados de los ensayos de fase 3 en la semana 48)\***

Parámetro	Etravirina N=575
AUC <sub>12h</sub> (ng•h/ml)	
Promedio geométrico ± desviación estándar	4522 ± 4710
Media (rango)	4380 (458-59084)
C <sub>0h</sub> (ng/ml)	
Promedio geométrico ± desviación estándar	297 ± 391
Media (rango)	298 (2-4852)

\* Todos los sujetos infectados con VIH-1 inscritos en los ensayos clínicos de fase 3 recibieron darunavir/ritonavir de 600/100 mg dos veces al día como parte de su régimen de antecedentes. Por lo tanto, los cálculos de parámetros farmacocinéticos que se muestran en la Tabla 5 constituyen la reducción de los parámetros farmacocinéticos de etravirina debido a la coadministración de INTELENCE con darunavir/ritonavir.

Nota: La proteína de nivel promedio vinculante ajustada a EC<sub>50</sub> para las células MT4 infectadas con VIH-1/IIIB *in vitro* es equivalente a 4 ng/ml.

## Absorción y biodisponibilidad

Según la administración por vía oral, la etravirina se absorbió con un  $T_{m\acute{a}x.}$  de alrededor de 2.5 a 4 horas. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta por vía oral de INTELENCE.

En sujetos sanos la absorción de etravirina no se ve afectada por la coadministración de ranitidina u omeprazol por vía oral, medicamentos que aumentan el pH gástrico.

## Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

La exposición sistémica (AUC) a etravirina disminuyó alrededor del 50 % al administrar INTELENCE en ayunas, según lo comparado al administrar INTELENCE luego de una comida. Dentro del rango de comidas estudiadas, las exposiciones sistémicas a etravirina fueron similares. El contenido calórico total de las diferentes comidas evaluadas varió de 345 kilocalorías (17 gramos de grasa) a 1160 kilocalorías (70 gramos de grasa).

## Distribución

La etravirina está alrededor del 99.9 % vinculada con las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina (99.6 %) y alfa 1-glicoproteína ácida (del 97.66 % al 99.02 %) *in vitro*. La distribución de la etravirina en compartimentos distintos del plasma (por ejemplo, líquido cefalorraquídeo, secreciones del tracto genital) no se ha evaluado en seres humanos.

## Metabolismo

Los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos (human liver microsomes, HLM) indican que la etravirina principalmente se metaboliza mediante las enzimas CYP3A, CYP2C9 y CYP2C19. Los principales metabolitos, formados por metil hidroxilación del grupo dimetilbenzocitrilo, fueron al menos el 90 % menos activos que la etravirina contra el VIH de tipo salvaje en cultivo celular.

## Eliminación

Después de la administración por vía oral de la dosis simple de 800 mg  $^{14}C$ -etravirina, el 93.7 % y 1.2 % de la dosis administrada de  $^{14}C$ -etravirina se recuperó en las heces y la orina, respectivamente. La etravirina sin cambios representó un 81.2 % a 86.4 % de la dosis administrada en las heces. La etravirina sin cambios no se detectó en la orina. La vida media de eliminación terminal promedio ( $\pm$  desviación estándar) de etravirina fue alrededor de 41 ( $\pm 20$ ) horas.

## Poblaciones específicas

### *Pacientes geriátricos*

El análisis farmacocinético en la población en sujetos infectados con VIH demostró que la farmacocinética de etravirina no es considerablemente diferente dentro del rango de edad (18 a 77 años) evaluado [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

### *Pacientes pediátricos*

La farmacocinética de la etravirina en 115 sujetos pediátricos de 2 a 18 años de edad infectados con VIH-1 con tratamiento previo demostró que las dosis administradas basadas en el peso tuvieron como resultado la exposición a etravirina comparable con la de los adultos que reciben

200 mg de INTELENCE dos veces al día [*consulte Posología y forma de administración (2.3)*]. Los parámetros farmacocinéticos para la etravirina ( $AUC_{12h}$  y  $C_{0h}$ ) se resumen en la Tabla 6.

**Tabla 6:** Parámetros farmacocinéticos para etravirina en sujetos pediátricos de 2 años a menos de 18 años de edad infectados con VIH-1 con tratamiento previo [TMC125-C213 (análisis de FC) y TMC125-C234/P1090]

Estudio	TMC125-C213	TMC125-C234/ IMPACTO P1090
Rango de edad (años)	(de 6 años a menos de 18 años de edad)	(de 2 años a menos de 6 años de edad)
Parámetro	N=101	N=14
$AUC_{12h}$ (ng•h/ml)		
Promedio geométrico ± desviación estándar	3742 ± 4314	3504 ± 2923
Media (rango)	4499 (62-28865)	3579 (1221-11815)
$C_{0h}$ (ng/ml)		
Promedio geométrico ± desviación estándar	205 ± 342	183 ± 240
Media (rango)	287 (2-2276)	162 (54-908)

No se ha establecido la farmacocinética y la dosis de la etravirina en sujetos pediátricos menores de 2 años de edad [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

#### *Pacientes masculinos y femeninos*

No se han observado diferencias farmacocinéticas importantes entre hombres y mujeres.

#### *Grupos raciales o étnicos*

El análisis farmacocinético de la población de etravirina en sujetos infectados con VIH no mostró un efecto de raza en la exposición a la etravirina.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

La farmacocinética de la etravirina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Los resultados de un estudio de equilibrio masivo con  $^{14}C$ -etravirina demostraron que menos del 1.2 % de la dosis administrada de etravirina se excretó en la orina como metabolitos. No se detectó medicamento sin cambios en la orina. Dado que la etravirina está muy unida a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

La etravirina es principalmente metabolizada por el hígado. Los parámetros farmacocinéticos del estado estable de la etravirina fueron similares después de la administración de dosis múltiples de INTELENCE a sujetos con función hepática normal (16 sujetos), insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A, 8 sujetos) e insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B, 8 sujetos). El efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de la etravirina no se ha evaluado [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

## Embarazo y posparto

Después de la ingesta de INTELENCE 200 mg dos veces al día en combinación con otros agentes antirretrovirales (13 sujetos con 2 NRTI, 1 sujeto con 2 NRTI + lopinavir + ritonavir, 1 sujeto con 2 INTI + raltegravir), según la comparación intraindividual, la  $C_{máx}$  y el  $AUC_{12h}$  de etravirina total fueron del 23 % al 42 % superiores durante el embarazo en comparación con el posparto (6-12 semanas). La  $C_{mín}$  de etravirina total fue del 78 al 125 % más alta durante el embarazo en comparación con el posparto (6-12 semanas), mientras que dos sujetos tuvieron  $C_{mín} < 10$  ng/ml en el período posparto (6-12 semanas) [la  $C_{mín}$  de etravirina total fue del 11 al 16 % mayor cuando se excluyeron estos 2 sujetos] (consulte la Tabla 7) [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. El aumento de la exposición a etravirina durante el embarazo no se considera clínicamente significativo. La unión a proteínas de etravirina fue similar (>99 %) durante el segundo trimestre, el tercer trimestre y el período posparto.

**Tabla 7: Resultados de farmacocinética de etravirina total después de la administración de 200 mg de etravirina dos veces al día como parte de un régimen antirretroviral, durante el 2° trimestre del embarazo, el 3° trimestre del embarazo y el posparto**

Parámetro Media ± DE (mediana)	Posparto N=10	2° trimestre N=13	3° trimestre N=10*
$C_{mín}$ , ng/ml	269 ± 182 (284) <sup>†</sup>	383 ± 210 (346)	349 ± 103 (371)
$C_{máx}$ , ng/ml	569 ± 261 (528)	774 ± 300 (828)	785 ± 238 (694)
$AUC_{12h}$ , ng•h/ml	5004 ± 2521 (5246)	6617 ± 2766 (6836)	6846 ± 1482 (6028)

\* n=9 para  $AUC_{12h}$

<sup>†</sup> Dos sujetos tuvieron  $C_{mín} < 10$  ng/ml, la  $C_{mín}$  fue de 334 ± 135 (315) en el posparto cuando estos sujetos fueron excluidos del análisis descriptivo (N=8).

## Pacientes con coinfección de virus de hepatitis B o C

El análisis farmacocinético de la población de los ensayos TMC125-C206 y TMC125-C216 mostrados redujo la eliminación de la etravirina en sujetos infectados con VIH-1 con infección conjunta del virus de la hepatitis B y C. Según el perfil de seguridad de INTELENCE [consulte *Reacciones adversas (6)*], no se necesita ajuste de dosis en pacientes infectados conjuntamente con el virus de la hepatitis B y C.

## Interacciones farmacológicas

La etravirina es un sustrato de CYP3A, CYP2C9 y CYP2C19. Por lo tanto, la administración conjunta de INTELENCE con medicamentos que induzcan o inhiban CYP3A, CYP2C9 y CYP2C19 puede modificar el perfil de reacción adversa o efecto terapéutico de INTELENCE.

La etravirina es un inductor de CYP3A y un inhibidor de CYP2C9, CYP2C19 y P-gp. Por lo tanto, la administración conjunta de medicamentos que sean sustratos de CYP3A, CYP2C9 y CYP2C19 o sean transportados por P-gp con INTELENCE puede modificar el perfil de reacción adversa o efecto terapéutico de los medicamentos administrados conjuntamente.

Se realizaron estudios de interacción de medicamentos con INTELENCE y otros medicamentos que probablemente se administren de manera conjunta y algunos medicamentos utilizados como pruebas para las interacciones farmacocinéticas. Los efectos de la administración conjunta de otros medicamentos en los valores  $AUC$ ,  $C_{máx}$  y  $C_{mín}$  de etravirina se resumen en la Tabla 8 (efectos de otros medicamentos sobre INTELENCE). El efecto de la administración conjunta de INTELENCE en los valores  $AUC$ ,  $C_{máx}$  y  $C_{mín}$  de otros medicamentos se resumen en la Tabla 9 (efectos de INTELENCE sobre otros medicamentos). Para obtener información con respecto a las recomendaciones clínicas, [consulte *Interacciones Farmacológicas (7)*].

**Tabla 8: Interacciones farmacológicas: Parámetros farmacocinéticos de la etravirina en presencia de medicamentos administrados conjuntamente**

Medicamento concomitante	Dosis/Cronograma del medicamento administrado conjuntamente	N	Exposición	Relación media de <u>etravirina</u> Parámetros farmacocinéticos IC del 90 %; sin efecto = 1.00		
				C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
<b>Administración conjunta con inhibidores de proteasa (IP) del VIH</b>						
Atazanavir	400 mg una vez al día	14	↑	1.47 (1.36-1.59)	1.50 (1.41-1.59)	1.58 (1.46-1.70)
Atazanavir/ ritonavir*	300/100 mg una vez al día	14	↑	1.30 (1.17-1.44)	1.30 (1.18-1.44)	1.26 (1.12-1.42)
Darunavir/ ritonavir	600/100 mg dos veces al día	14	↓	0.68 (0.57-0.82)	0.63 (0.54-0.73)	0.51 (0.44-0.61)
Lopinavir/ ritonavir (comprimido)	400/100 mg dos veces al día	16	↓	0.70 (0.64-0.78)	0.65 (0.59-0.71)	0.55 (0.49-0.62)
Ritonavir	600 mg dos veces al día	11	↓	0.68 (0.55-0.85)	0.54 (0.41-0.73)	N/D
Saquinavir/ ritonavir	1000/100 mg dos veces al día	14	↓	0.63 (0.53-0.75)	0.67 (0.56-0.80)	0.71 (0.58-0.87)
Tipranavir/ ritonavir	500/200 mg dos veces al día	19	↓	0.29 (0.22-0.40)	0.24 (0.18-0.33)	0.18 (0.13-0.25)
<b>Administración conjunta con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI)</b>						
Didanosina	400 mg una vez al día	15	↔	1.16 (1.02-1.32)	1.11 (0.99-1.25)	1.05 (0.93-1.18)
Fumarato de disoproxilo de tenofovir	300 mg una vez al día	23	↓	0.81 (0.75-0.88)	0.81 (0.75-0.88)	0.82 (0.73-0.91)
<b>Administración conjunta con antagonistas de CCR5</b>						
Maraviroc	300 mg dos veces al día	14	↔	1.05 (0.95-1.17)	1.06 (0.99-1.14)	1.08 (0.98-1.19)
Maraviroc (cuando se administra conjuntamente con darunavir/ ritonavir) <sup>†</sup>	150/600/100 mg dos veces al día	10	↔	1.08 (0.98-1.20)	1.00 (0.86-1.15)	0.81 (0.65-1.01)
<b>Administración conjunta con inhibidores de la transferencia de cadenas de integrasa</b>						
Raltegravir	400 mg dos veces al día	19	↔	1.04 (0.97-1.12)	1.10 (1.03-1.16)	1.17 (1.10-1.26)
<b>Administración conjunta con otros medicamentos</b>						
Arteméter/ lumefantrina	80/480 mg, 6 dosis en 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas	14	↔	1.11 (1.06-1.17)	1.10 (1.06-1.15)	1.08 (1.04-1.14)
Atorvastatina	40 mg una vez al día	16	↔	0.97 (0.93-1.02)	1.02 (0.97-1.07)	1.10 (1.02-1.19)
Claritromicina	500 mg dos veces al día	15	↑	1.46 (1.38-1.56)	1.42 (1.34-1.50)	1.46 (1.36-1.58)
Fluconazol	200 mg una vez al día por la mañana	16	↑	1.75 (1.60-1.91)	1.86 (1.73-2.00)	2.09 (1.90-2.31)
Omeprazol	40 mg una vez al día	18	↑	1.17 (0.96-1.43)	1.41 (1.22-1.62)	N/D
Paroxetina	20 mg una vez al día	16	↔	1.05 (0.96-1.15)	1.01 (0.93-1.10)	1.07 (0.98-1.17)

Ranitidina	150 mg dos veces al día	18	↓	0.94 (0.75-1.17)	0.86 (0.76-0.97)	N/D
Rifabutina	300 mg una vez al día	12	↓	0.63 (0.53-0.74)	0.63 (0.54-0.74)	0.65 (0.56-0.74)
Voriconazol	200 mg dos veces al día	16	↑	1.26 (1.16-1.38)	1.36 (1.25-1.47)	1.52 (1.41-1.64)

IC=intervalo de confianza; N=cantidad de sujetos con datos; N/D=no disponible; ↑=aumento; ↓=disminución; ↔=sin cambios

\* La exposición sistémica de etravirina cuando se la administra en forma conjunta con atazanavir/ritonavir en sujetos infectados con VIH es similar a las exposiciones de etravirina observadas en los ensayos de fase 3 luego de la administración conjunta de INTELENCE y darunavir/ritonavir (como parte del régimen de base).

† La referencia para la exposición a etravirina son los parámetros farmacocinéticos de la etravirina en presencia de darunavir/ritonavir.

**Tabla 9: Interacciones farmacológicas: Parámetros farmacocinéticos para medicamentos administrados conjuntamente en presencia de INTELENCE**

Medicamento concomitante	Dosis/Cronograma del medicamento administrado conjuntamente	N	Exposición	Proporción promedio del medicamento concomitante Parámetros farmacocinéticos IC del 90 %; sin efecto = 1.00		
				C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
<b>Administración conjunta con inhibidores de proteasa (IP) del VIH</b>						
Atazanavir	400 mg una vez al día	14	↓	0.97 (0.73-1.29)	0.83 (0.63-1.09)	0.53 (0.38-0.73)
Atazanavir/ritonavir	300/100 mg una vez al día	13	↓	0.97 (0.89-1.05)	0.86 (0.79-0.93)	0.62 (0.55-0.71)
Atazanavir/ritonavir*	300/100 mg una vez al día	20	↓	0.96 (0.80-1.16)	0.96 (0.76-1.22)	0.82 (0.55-1.22)
Darunavir/ritonavir	600/100 mg dos veces al día	15	↔	1.11 (1.01-1.22)	1.15 (1.05-1.26)	1.02 (0.90-1.17)
Fosamprenavir/ritonavir	700/100 mg dos veces al día	8	↑	1.62 (1.47-1.79)	1.69 (1.53-1.86)	1.77 (1.39-2.25)
Lopinavir/ritonavir (comprimido)	400/100 mg dos veces al día	16	↔	0.89 (0.82-0.96)	0.87 (0.83-0.92)	0.80 (0.73-0.88)
Saquinavir/ritonavir	1000/100 mg dos veces al día	15	↔	1.00 (0.70-1.42)	0.95 (0.64-1.42)	0.80 (0.46-1.38)
Tipranavir/ritonavir	500/200 mg dos veces al día	19	↑	1.14 (1.02-1.27)	1.18 (1.03-1.36)	1.24 (0.96-1.59)
<b>Administración conjunta con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI)</b>						
Didanosina	400 mg una vez al día	14	↔	0.91 (0.58-1.42)	0.99 (0.79-1.25)	N/D
Fumarato de disoproxilo de tenofovir	300 mg una vez al día	19	↔	1.15 (1.04-1.27)	1.15 (1.09-1.21)	1.19 (1.13-1.26)
<b>Administración conjunta con antagonistas de CCR5</b>						
Maraviroc	300 mg dos veces al día	14	↓	0.40 (0.28-0.57)	0.47 (0.38-0.58)	0.61 (0.53-0.71)
Maraviroc (cuando se administra conjuntamente con darunavir/ritonavir) †	150/600/100 mg dos veces al día	10	↑	1.77 (1.20-2.60)	3.10 (2.57-3.74)	5.27 (4.51-6.15)
<b>Administración conjunta con inhibidores de la transferencia de cadenas de integrasa</b>						
Dolutegravir	50 mg una vez al día	16	↓	0.48 (0.43 a 0.54)	0.29 (0.26 a 0.34)	0.12 (0.09 a 0.16)
Dolutegravir (cuando	50 mg una vez al día +	9	↓	0.88	0.75	0.63



se administra conjuntamente con darunavir/ritonavir)	600/100 mg dos veces al día			(0.78 a 1.00)	(0.69 a 0.81)	(0.52 a 0.76)
Dolutegravir (cuando se administra conjuntamente con lopinavir/ritonavir)	50 mg una vez al día + 400/100 mg dos veces al día	8	↔	1.07 (1.02 a 1.13)	1.11 (1.02 a 1.20)	1.28 (1.13 a 1.45)
Raltegravir	400 mg dos veces al día	19	↓	0.89 (0.68-1.15)	0.90 (0.68-1.18)	0.66 (0.34-1.26)
<b>Administración conjunta con otros medicamentos</b>						
Arteméter	80/480 mg, 6 dosis en 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas	15	↓	0.72 (0.55-0.94)	0.62 (0.48-0.80)	0.82 (0.67-1.01)
Dihidroartemisinina		15	↓	0.84 (0.71-0.99)	0.85 (0.75-0.97)	0.83 (0.71-0.97)
Lumefantrina		15	↓	1.07 (0.94-1.23)	0.87 (0.77-0.98)	0.97 (0.83-1.15)
Atorvastatina	40 mg una vez al día	16	↓	1.04 (0.84-1.30)	0.63 (0.58-0.68)	N/D
2-hidroxi-atorvastatina		16	↑	1.76 (1.60-1.94)	1.27 (1.19-1.36)	N/D
Buprenorfina	Régimen de dosis individual que varía de 4/1 mg a 16/4 mg una vez al día	16	↓	0.89 (0.76-1.05)	0.75 (0.66-0.84)	0.60 (0.52-0.68)
Norbuprenorfina		16	↔	1.08 (0.95-1.23)	0.88 (0.81-0.96)	0.76 (0.67-0.87)
Clarithromicina	500 mg dos veces al día	15	↓	0.66 (0.57-0.77)	0.61 (0.53-0.69)	0.47 (0.38-0.57)
14-hidroxi-claritromicina		15	↑	1.33 (1.13-1.56)	1.21 (1.05-1.39)	1.05 (0.90-1.22)
Digoxina	Dosis única de 0.5 mg	16	↑	1.19 (0.96-1.49)	1.18 (0.90-1.56)	N/D
Etinilestradiol	0.035 mg una vez al día	16	↑	1.33 (1.21-1.46)	1.22 (1.13-1.31)	1.09 (1.01-1.18)
Noretindrona	1 mg una vez al día	16	↔	1.05 (0.98-1.12)	0.95 (0.90-0.99)	0.78 (0.68-0.90)
Fluconazol	200 mg una vez al día por la mañana	15	↔	0.92 (0.85-1.00)	0.94 (0.88-1.01)	0.91 (0.84-0.98)
R(-) Metadona	Régimen de dosis individual que varía de 60 a 130 mg por día	16	↔	1.02 (0.96-1.09)	1.06 (0.99-1.13)	1.10 (1.02-1.19)
S(+) Metadona		16	↔	0.89 (0.83-0.97)	0.89 (0.82-0.96)	0.89 (0.81-0.98)
Paroxetina	20 mg una vez al día	16	↔	1.06 (0.95-1.20)	1.03 (0.90-1.18)	0.87 (0.75-1.02)

Rifabutina	300 mg una vez al día	12	↓	0.90 (0.78-1.03)	0.83 (0.75-0.94)	0.76 (0.66-0.87)
25- <i>O</i> -desacetil-rifabutina	300 mg una vez al día	12	↓	0.85 (0.72-1.00)	0.83 (0.74-0.92)	0.78 (0.70-0.87)
Sildenafil	Dosis única de 50 mg	15	↓	0.55 (0.40-0.75)	0.43 (0.36-0.51)	N/D
N-desmetil-sildenafil		15	↓	0.75 (0.59-0.96)	0.59 (0.52-0.68)	N/D
Voriconazol	200 mg dos veces al día	14	↑	0.95 (0.75-1.21)	1.14 (0.88-1.47)	1.23 (0.87-1.75)

IC=intervalo de confianza; N=cantidad de sujetos con datos; N/D=no disponible; ↑=aumento; ↓=disminución; ↔=sin cambios

\* Sujetos infectados con VIH

† En comparación con 150 mg de maraviroc dos veces al día

## 12.4 Microbiología

### Mecanismo de acción

La etravirina es un NNRTI del VIH-1. La etravirina se vincula directamente con la transcriptasa inversa (TI) y bloquea las actividades de polimerasa del ADN dependiente del ADN y del ARN al provocar una ruptura del sitio catalítico de las enzimas. La etravirina no inhibe las polimerasas del ADN humano  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ .

### Actividad antiviral en cultivo celular

La actividad demostrada por la etravirina contra las cepas de laboratorio y clínicas aísla el VIH-1 de tipo salvaje en las líneas celulares T sumamente infectadas, células mononucleares de sangre periférica de seres humanos y monocitos/macrófagos humanos con valores promedio de EC<sub>50</sub> que varían de 0.9 a 5.5 nM (es decir, de 0.4 a 2.4 ng/ml). La actividad antiviral demostrada por la etravirina en el cultivo celular contra un amplio panel de VIH-1 del grupo M (subtipo A, B, C, D, E, F, G) con valores de EC<sub>50</sub> que varían de 0.29 a 1.65 nM y valores de EC<sub>50</sub> que varían de 11.5 a 21.7 nM contra las cepas aisladas principales del grupo O. La etravirina no demostró antagonismo cuando se estudió en combinación con los siguientes medicamentos antirretrovirales: delevardina, efavirenz y nevirapina de NNRTI; abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir y zidovudina de N(t)RTI; amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y tipranavir de los IP; el inhibidor de fusión gp41 ENF; raltegravir del inhibidor de la transferencia de cadena de la integrasa y maraviroc antagonico del receptor conjunto de la CCR5.

### Resistencia

#### *En cultivo celular*

Se seleccionaron cepas resistentes a etravirina en cultivo celular originado a partir de VIH-1 de tipo salvaje de diferentes orígenes y subtipos, así como VIH-1 resistente a NNRTI. El desarrollo de susceptibilidad reducida a la etravirina requirió típicamente más de una sustitución en la transcriptasa inversa, de las cuales las siguientes se observaron con mayor frecuencia: L100I, E138K, E138G, V179I, Y181C y M230I.

### *En sujetos que recibieron tratamiento*

En los ensayos de fase 3 TMC125-C206 y TMC125-C216, las sustituciones que se desarrollaron más comúnmente en sujetos con falla virológica en la semana 48 al régimen que contiene INTELENCE fueron V179F, V179I y Y181C, que generalmente emergieron en un fondo de múltiples sustituciones relacionadas con la resistencia de NNRTI. En todos los ensayos realizados con INTELENCE en sujetos infectados con VIH-1, las siguientes sustituciones emergieron más comúnmente: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C y H221Y. Otras sustituciones relacionadas con la resistencia a NNRTI que emergieron en el tratamiento con etravirina en menos del 10 % de las cepas aisladas de fallas virológicas incluyeron K101E/H/P, K103N/R, V106I/M, V108I, Y181I, Y188L, V189I, G190S/C, N348I y R356K. La aparición de las sustituciones de NNRTI en el tratamiento con etravirina contribuyó a la menor susceptibilidad a la etravirina con un cambio promedio de veces en la susceptibilidad de la etravirina de 40 veces desde la referencia y un cambio promedio de veces de 6 veces desde la línea inicial.

### Resistencia cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre los NNRTI. Se espera resistencia cruzada a la delavirdina, efavirenz y nevirapina luego de la falla virológica con un régimen que contenga etravirina. Es probable que el fracaso virológico de un régimen que contenga rilpivirina con el desarrollo de resistencia a rilpivirina dé como resultado una resistencia cruzada a etravirina (consulte *Sujetos infectados por VIH-1 sin tratamiento previo en los ensayos de fase 3 para EDURANT (rilpivirina) a continuación*). Se ha observado resistencia cruzada a etravirina después del fracaso virológico de un régimen que contiene doravirina con desarrollo de resistencia a doravirina. Algunos virus resistentes a los NNRTI son susceptibles a la etravirina, pero las pruebas genotípicas y fenotípicas deben guiar el uso de etravirina (consulte Análisis de genotipo/fenotipo y de resultado virológico del período basal a continuación).

### *Virus mutante del NNRTI dirigido al sitio*

La etravirina demostró actividad antiviral contra 55 de 65 cepas de VIH-1 (85 %) con sustituciones de aminoácido en posiciones a TI asociadas con la resistencia al NNRTI, incluida la más comúnmente encontrada K103N. Las sustituciones de aminoácidos simples asociadas con una reducción de etravirina en susceptibilidad superior a 3 veces fueron K101A, K101P, K101Q, E138G, E138Q, Y181C, Y181I, Y181T, Y181V y M230L, y de estas, las mayores reducciones fueron Y181I (cambio múltiplo 13 en el valor de EC<sub>50</sub>) e Y181V (cambio múltiplo 17 en el valor de EC<sub>50</sub>). Las cepas mutantes que contienen una resistencia al NNRTI simple relacionada con la sustitución (K101P, K101Q, E138Q o M230L) tuvieron resistencia cruzada entre la etravirina y efavirenz. La mayoría (39 de 61; 64 %) de los virus mutantes de NNRTI con 2 o 3 sustituciones de aminoácidos asociadas con la resistencia al NNRTI ha disminuido la susceptibilidad a la etravirina (cambio múltiplo superior a 3). Los niveles superiores de resistencia a etravirina se observaron para el VIH-1 que almacena una combinación de sustituciones V179F+Y181C (cambio múltiplo 187), V179F+Y181I (cambio múltiplo 123) o V179F+Y181C+F227C (cambio múltiplo 888).

### *Cepas aisladas clínicas*

La etravirina retuvo un cambio múltiplo inferior o igual a 3 en comparación con el 60 % de 6171 cepas aisladas clínicas resistentes al NNRTI. En el mismo panel, la proporción de las cepas aisladas clínicas resistentes a la delavirdina, efavirenz y nevirapina (definido como un cambio múltiplo superior a los valores de límite biológico respectivos en la evaluación) fue del 79 %,

87 % y 95 %, respectivamente. En TMC125-C206 y TMC125-C216, el 34 % de los aislados iniciales disminuyeron la susceptibilidad a la etravirina (cambio múltiplo superior a 3) y un 60 %, 69 % y 78 % de todos los aislados iniciales fueron resistentes a la delavirdina, efavirenz y nevirapine, respectivamente. De los sujetos que recibieron etravirina y tuvieron fallas virológicas en TMC125-C206 y TMC125-C216, el 90 %, 84 % y 96 % de las cepas aisladas virales obtenidas al momento de la falla del tratamiento fueron resistentes a la delavirdina, efavirenz y nevirapina, respectivamente.

### *Sujetos infectados con VIH-1 sin tratamiento previo en ensayos de fase 3 para EDURANT (rilpivirina)*

Actualmente no existen datos clínicos disponibles sobre el uso de la etravirina en sujetos que experimentaron falla virológica en un régimen que contenga rilpivirina. Sin embargo, en el programa de desarrollo clínico para adultos con rilpivirina, hubo evidencia de resistencia cruzada fenotípica entre rilpivirina y etravirina. En los análisis agrupados de los ensayos clínicos de fase 3 para rilpivirina, 38 sujetos con fallas virológicas de rilpivirina presentaron evidencia de cepas de VIH-1 con resistencia genotípica y fenotípica a la rilpivirina. De estos sujetos, el 89 % (34 sujetos) de las cepas aisladas con fallas virológicas presentaron resistencia cruzada a la etravirina según los datos fenotípicos. Por consiguiente, se puede inferir que la resistencia cruzada a la etravirina es posible después de la falla virológica y el desarrollo de la resistencia a la rilpivirina. Consulte la información de prescripción para EDURANT (rilpivirina) para obtener más información.

### Análisis de genotipo/fenotipo y de resultado virológico del período basal

En TMC125-C206 y TMC125-C216, la presencia en valores iniciales de las sustituciones L100I, E138A, I167V, V179D, V179F, Y181I, Y181V o G190S se relacionó con una menor respuesta virológica a la etravirina. Las sustituciones adicionales relacionadas con una menor respuesta virológica a la etravirina ante la presencia de 3 o más sustituciones de NNRTI definidas en 2008 IAS-USA incluyen A98G, K101H, K103R, V106I, V179T e Y181C. La presencia de K103N, que fue la sustitución de NNRTI más predominante en TMC125-C206 y TMC125-C216 en los valores iniciales, no afectó la respuesta en el grupo de INTELENCE. En general, las tasas de respuesta a la etravirina disminuyeron, ya que el número de las sustituciones de NNRTI iniciales aumentaron (mostrado como la proporción de sujetos que logran una carga viral de menos de 50 copias/ml de ARN del VIH en la semana 48) (Tabla 10).

**Tabla 10: Proporción de sujetos con menos de 50 copias/ml de ARN del VIH-1 en la semana 48 por la cantidad inicial de sustituciones de NNRTI definidas por IAS-USA en la población excluida no VF de los ensayos TMC125-C206 y TMC125-C216 agrupados**

N.º sustituciones de NNRTI definidas por IAS-USA*	Etravirina N=561	
	ENF no utilizada/reutilizada	ENF <i>de novo</i>
<b>Todos los rangos</b>	61 % (254/418)	76 % (109/143)
<b>0</b>	68 % (52/76)	95 % (20/21)
<b>1</b>	67 % (72/107)	77 % (24/31)
<b>2</b>	64 % (75/118)	86 % (38/44)
<b>3</b>	55 % (36/65)	62 % (16/26)
<b>≥4</b>	37 % (19/52)	52 % (11/21)
	<b>Placebo N=592</b>	

<b>Todos los rangos</b>	34 % (147/435)	59 % (93/157)
-------------------------	----------------	---------------

ENF: enfuvirtida

\* Sustituciones definidas por 2008 IAS-USA = V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, K103N, V106A/I/M, V108I, E138A, V179D/F/T, Y181C/I/V, Y188C/H/L, G190A/S, P225H, M230L

Los índices de respuesta evaluados conforme al fenotipo de etravirina inicial se muestran en la Tabla 11. Estos grupos de fenotipo inicial se basan en las poblaciones de sujetos selectos en TMC125-C206 y TMC125-C216 y no pretenden representar los puntos de inflexión de susceptibilidad clínica definitiva para INTELENCE. Los datos se proporcionan para brindar información a los médicos sobre la posibilidad del éxito virológico según la susceptibilidad previa al tratamiento a etravirina en los pacientes que recibieron tratamiento.

**Tabla 11: Proporción de sujetos con menos de 50 copias/ml de ARN del VIH-1 en la semana 48 por el uso de ENF y fenotipo inicial en los ensayos agrupados TMC125-C206 y TMC125-C216\*.**

Cambio múltiplo	Etravirina N=559		
	ENF no utilizada/reutilizada	ENF <i>de novo</i>	Rango de respuesta clínica
<b>Todos los rangos</b>	61 % (253/416)	76 % (109/143)	Respuesta general
<b>0-3</b>	69 % (188/274)	83 % (75/90)	Respuesta superior a la general
<b>&gt;3-13</b>	50 % (39/78)	66 % (25/38)	Respuesta inferior a la general
<b>&gt;13</b>	41 % (26/64)	60 % (9/15)	Respuesta inferior a la general
	Placebo N=583		
<b>Todos los rangos</b>	34 % (145/429)	60 % (92/154)	

ENF: enfuvirtida

\* Análisis excluido sin VF

La proporción de las respuestas virológicas (carga viral menor a 50 copias/ml de ARN del VIH-1) por el puntaje de susceptibilidad fenotípica (phenotypic susceptibility score, PSS) de la terapia de antecedentes, incluida ENF, se muestra en la Tabla 12.

**Tabla 12: Respuesta virológica (carga viral menor a 50 copias/ml de ARN del VIH-1) en la semana 48 por el puntaje de susceptibilidad fenotípico (PSS) en la población excluida sin VF de los ensayos TMC125-C206 y TMC125-C216**

PSS*	INTELENCE + BR N=559	Placebo + BR N=586
0	43 % (40/93)	5 % (5/95)
1	61 % (125/206)	28 % (64/226)
2	77 % (114/149)	59 % (97/165)
≥ 3	75 % (83/111)	72 % (72/100)

\* El puntaje de susceptibilidad fenotípico (PSS) se definió como la cantidad total de medicamentos antirretrovirales activos en la terapia de antecedentes en la que la cepa aislada viral inicial de un sujeto demostró sensibilidad en las pruebas de resistencia fenotípicas. Cada medicamento en la terapia de antecedentes se calificó como “1” o “0” según si la cepa aislada viral se consideró susceptible o resistente a dicho medicamento, respectivamente. En el cálculo del PSS, darunavir se consideró como un antirretroviral sensible si el FC fue inferior o igual a 10. ENF se consideró como un antirretroviral sensible si no se había utilizado previamente. INTELENCE no se incluyó en este cálculo.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

#### Carcinogénesis

Se evaluó la etravirina para el potencial carcinogénico mediante administración por sonda nasogástrica oral a ratones y ratas por hasta aproximadamente 104 semanas. Se administraron dosis diarias de 50, 200 y 400 mg por kg a ratones y ratos, y dosis de 70, 200 y 600 mg por kg a ratas en el período inicial de aproximadamente 41 a 52 semanas. Las dosis altas e intermedias se ajustaron posteriormente debido a la tolerancia y se redujeron un 50 % en ratones, y del 50 al 66 % en ratas para permitir la finalización de los estudios. En el estudio de ratones, se observaron aumentos estadísticamente importantes en las incidencias de carcinoma hepatocelular e incidencias de carcinomas o adenomas hepatocelulares combinados en hembras tratadas. En el estudio de ratas, no se observaron aumentos estadísticamente importantes en hallazgos de tumores en ambos sexos. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en ratones sobre tumores hepáticos en seres humanos. Debido a la tolerancia de la fórmula en estos estudios de roedores, las máximas exposiciones a medicamentos sistémicos logradas en las dosis evaluadas fueron inferiores a las de los seres humanos en la dosis clínica (400 mg por día), con proporciones de AUC de animales frente a seres humanos de 0.6 veces (ratones) y 0.2 a 0.7 veces (ratas).

#### Mutagénesis

La etravirina tuvo resultado negativo en la prueba de mutación inversa Ames *in vitro*, en la prueba de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos y la prueba de linfoma de clastogenicidad en ratones *in vitro* evaluados en ausencia y presencia de un sistema de activación metabólica. La etravirina no indujo el daño cromosómico en la prueba micronucleica *in vivo* en ratones.

#### Disminución de la fertilidad

No se observaron efectos en la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano cuando se evaluó la etravirina en ratas en dosis maternas de hasta 500 mg/día, lo que resulta en una exposición a medicamentos sistémicos hasta la dosis recomendada para seres humanos (400 mg/día).

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Sujetos adultos con tratamiento previo

La eficacia clínica de INTELENCE se deriva de los análisis de datos de la semana 48 a partir de 2 ensayos continuos, aleatorios, doble ciego, controlados por placebo y de fase 3, TMC125-C206 y TMC125-C216 (DUET-1 y DUET-2) en sujetos con 1 o más sustituciones específicas asociadas con la resistencia a los NNRTI. Estos ensayos son idénticos en diseño y los siguientes resultados son datos conjuntos de los dos ensayos.

TMC125-C206 y TMC125-C216 son estudios de fase 3 diseñados para evaluar la seguridad y la actividad antirretroviral de INTELENCE en combinación con un régimen de base (BR) en comparación con placebo en combinación con un BR. Los sujetos elegibles fueron personas infectadas con VIH-1 con tratamiento previo y un ARN del VIH-1 en plasma superior a 5000 copias/ml mientras estaban en un régimen antirretroviral durante un mínimo de 8 semanas. Además, los sujetos tuvieron 1 o más sustituciones relacionadas con la resistencia al NNRTI en evaluación o de análisis genotípicos anteriores y 3 o más de las siguientes sustituciones principales de PI en evaluación: D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V,

V82A/F/L/S/T, I84V, N88S o L90M. La aleatorización se estratificó mediante el uso pretendido de ENF en el BR, uso previo de darunavir/ritonavir y carga viral de evaluación. La respuesta virológica se definió como ARN del VIH-1 inferior a 50 copias/ml en la semana 48.

Todos los sujetos del estudio recibieron darunavir/ritonavir como parte de su BR y por lo menos otros 2 medicamentos antirretrovirales seleccionados por el investigador (N[t]RTI con o sin ENF). De los sujetos tratados con INTELENCE, el 25.5 % utilizó ENF por primera vez (*de novo*) y el 20.0 % volvió a utilizar ENF. De los sujetos tratados con placebo, el 26.5 % utilizó ENF *de novo* y el 20.4 % volvió a utilizar ENF.

En el análisis conjunto para TMC125-C206 y TMC125-C216, las características iniciales y demográficas se equilibraron entre el grupo de INTELENCE y el grupo de placebo (Tabla 13). En la Tabla 13, se muestran las características de enfermedades iniciales y demográficas seleccionadas de los sujetos en las secciones de INTELENCE y placebo.

**Tabla 13: Características de enfermedades iniciales y demográficas de los sujetos (ensayos agrupados TMC125-C206 y TMC125-C216)**

	<b>INTELENCE + BR N=599</b>	<b>Placebo + BR N=604</b>
<b>Características demográficas</b>		
Edad promedio, años (rango)	46 (18-77)	45 (18-72)
Sexo		
Masculino	90.0 %	88.6 %
Femenino	10.0 %	11.4 %
Raza		
Blanca	70.1 %	69.8 %
Negra	13.2 %	13.0 %
Hispana	11.3 %	12.2 %
Asiática	1.3 %	0.6 %
Otra	4.1 %	4.5 %
<b>Característica de los valores iniciales</b>		
ARN plasmático del VIH-1 inicial medio (rango), log <sub>10</sub> copias/ml	4.8 (2.7-6.8)	4.8 (2.2-6.5)
Porcentaje de pacientes con carga viral inicial		
<30,000 copias/ml	27.5 %	28.8 %
≥ 30,000 copias/ml y <100,000 copias/ml	34.4 %	35.3 %
≥ 100,000 copias/ml	38.1 %	35.9 %
Media del recuento inicial de células CD4+ (rango), células/mm <sup>3</sup>	99 (1-789)	109 (0-912)
Porcentaje de sujetos con conteo celular CD4+ inicial:		
<50 células/mm <sup>3</sup>	35.6 %	34.7 %
≥ 50 células/mm <sup>3</sup> y <200 células/mm <sup>3</sup>	34.8 %	34.5 %
≥ 200 células/mm <sup>3</sup>	29.6 %	30.8 %
Cantidad media (rango) de sustituciones de PI principales*	4 (0-7)	4 (0-8)
Porcentaje de sujetos con uso previo de NNRTI:		
0	8.2 %	7.9 %
1	46.9 %	46.7 %
>1	44.9 %	45.4 %
Porcentaje de sujetos con uso previo de los siguientes NNRTI:		
Efavirenz	70.3 %	72.5 %

Nevirapina	57.1 %	58.6 %
Delavirdina	13.7 %	12.6 %
Cantidad media (rango) de RAS de NNRTI <sup>†</sup>	2 (0-8)	2 (0-7)
Cambio múltiplo medio del virus para los siguientes NNRTI:		
Delavirdina	27.3	26.1
Efavirenz	63.9	45.4
Etravirina	1.6	1.5
Nevirapina	74.3	74.0
Porcentaje de sujetos con uso previo de un inhibidor de fusión	39.6 %	42.2 %
Porcentaje de sujetos con un puntaje de sensibilidad fenotípica (PSS) para la terapia de antecedentes <sup>‡</sup> de:		
0	17.0 %	16.2 %
1	36.5 %	38.7 %
2	26.9 %	27.8 %
≥3	19.7 %	17.3 %

RAS=Sustituciones asociadas a la resistencia, BR=régimen de base, FC=cambio múltiplo en EC<sub>50</sub>

\* Sustituciones de PI principales IAS-USA [agosto/septiembre de 2007]: D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, I54L/M, L76V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S, L90M

† RAS de NNRTI de Tibotec [junio de 2008]: A98G, V90I, L100I, K101E/H/P/Q, K103H/N/S/T, V106A/M/I, V108I, E138A/G/K/Q, V179D/E/F/G/I/T, Y181C/I/V, Y188C/H/L, V189I, G190A/C/E/Q/S, H221Y, P255H, F227C/L, M230I/L, P236L, K238N/T, Y318F

‡ El PSS se calculó para la terapia de antecedentes (según lo determinado en el día7). Los porcentajes se basan en la cantidad de sujetos con datos de fenotipo disponibles. Para los inhibidores de fusión (enfuvirtida), los sujetos se consideraron resistentes si el medicamento se utilizó en una terapia previa hasta los valores iniciales. INTELENCE no se incluyó en este cálculo.

La eficacia en la semana 48 para los sujetos en los grupos de INTELENCE y placebo para las poblaciones de los estudios TMC125-C206 y TMC125-C216 agrupados se muestran en la Tabla 14.

**Tabla 14: Resultados de tratamiento en la semana 48 (análisis agrupado de los ensayos TMC125-C206 y TMC125-C216)**

	<b>INTELENCE + BR N=599</b>	<b>Placebo + BR N=604</b>
Pacientes con respuesta virológica en la semana 48 Carga viral <50 copias/ml de ARN del VIH-1	359 (60 %)	232 (38 %)
Fallas virológicas en la semana 48 Carga viral <50 copias/ml de ARN del VIH-1	123 (21 %)	201 (33 %)
Fallecimiento	11 (2 %)	19 (3 %)
Interrupciones antes de la semana 48:		
debido a fallas virológicas	58 (10 %)	110 (18 %)
debido a eventos adversos	31 (5 %)	14 (2 %)
por otras razones	17 (3 %)	28 (5 %)

BR=régimen de base

En la semana 48, el 70.8 % de los sujetos tratados con INTELENCE lograron un ARN del VIH-1 inferior a 400 copias/ml, en comparación con un 46.4 % de los sujetos tratados con placebo. La disminución promedio del ARN plasmático del VIH-1 desde los valores iniciales hasta la semana 48 fue de -2.23 log<sub>10</sub> copias/ml para los sujetos tratados con INTELENCE y -1.46 log<sub>10</sub> copias/ml para los sujetos tratados con placebo. El aumento del conteo de células CD4+ promedio desde el valor inicial para los sujetos tratados con INTELENCE fue de 96 células/mm<sup>3</sup> y 68 células/mm<sup>3</sup> para los sujetos tratados con placebo.



De la población del estudio que volvió a utilizar o no utilizó ENF, el 57.4 % de los sujetos tratados con INTELENCE y el 31.7 % de los sujetos tratados con placebo lograron ARN de VIH-1 inferior a 50 copias/ml. De la población del estudio que utilizó ENF *de novo*, el 67.3 % de los sujetos tratados con INTELENCE y el 57.2 % de los sujetos tratados con placebo lograron ARN de VIH-1 inferior a 50 copias/ml.

Los eventos de la categoría C de los Centros para el control y la prevención de enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) emergentes en el tratamiento se produjeron en un 4 % de los sujetos tratados con INTELENCE y un 8.4 % de los sujetos tratados con placebo.

El estudio TMC125-C227 fue un ensayo abierto, aleatorio, exploratorio, con control activo, de fase 2b. Los sujetos elegibles eran sujetos infectados con VIH-1 sin PI que recibieron tratamiento con evidencia genotípica de la resistencia a NNRTI en evaluación o de análisis genotípicos anteriores. La respuesta virológica se evaluó en 116 sujetos que fueron aleatorizados para recibir INTELENCE (59 sujetos) o PI seleccionado por el investigador (57 sujetos), cada uno recibió 2 N(t)RTI seleccionados por el investigador. Los sujetos tratados con INTELENCE tuvieron respuestas antivirales inferiores relacionadas con la susceptibilidad reducida a los N(t)RTI e INTELENCE, según lo comparado con los sujetos tratados con PI de control.

#### **14.2 Sujetos pediátricos con tratamiento previo (de 2 años a menos de 18 años de edad)**

La eficacia de INTELENCE para sujetos pediátricos con tratamiento previo se basa en dos ensayos de fase 2, TMC125-C213 y TMC125-C234/IMPAACT P1090.

##### Sujetos pediátricos [de 6 años a menos de 18 años de edad (TMC125-C213)]

El ensayo TMC125-C213 de fase 2 y de un solo grupo que evaluó la farmacocinética, seguridad, tolerancia y eficacia de INTELENCE inscribió a 101 sujetos pediátricos de 6 a 18 años de edad infectados con VIH-1 que recibieron tratamiento antirretroviral y con un peso de al menos 16 kg. Los sujetos elegibles para este ensayo estuvieron en un régimen antirretroviral con ARN plasmático del VIH-1 confirmado de al menos 500 copias/ml y susceptibilidad viral a INTELENCE en evaluación.

El ARN plasmático del VIH-1 de valor inicial medio fue de 3.9 log<sub>10</sub> copias/ml y el recuento celular CD4 de valor inicial promedio fue de 385 x 10<sup>6</sup> células/mm<sup>3</sup>.

En la semana 24, el 52 % de los sujetos tuvo un ARN del VIH-1 inferior a 50 copias/ml. La proporción de sujetos con ARN del VIH-1 inferior a 400 copias/ml fue del 67 %. El aumento del recuento celular CD4+ medio desde el valor inicial fue de 112 x 10<sup>6</sup> células/mm<sup>3</sup>.

##### Sujetos pediátricos (de 2 años a menos de 6 años de edad [TMC125-C234/IMPAACT P1090])

TMC125-C234/IMPAACT P1090 es un ensayo de fase 1/2 y de un solo grupo que evaluó la farmacocinética, seguridad, tolerancia y eficacia de INTELENCE en 20 sujetos pediátricos de 2 a 6 años de edad infectados con VIH-1 y con tratamiento antirretroviral previo. El estudio incluyó a sujetos que tenían un fracaso virológico en un régimen de tratamiento antirretroviral después de al menos 8 semanas de tratamiento, o que habían interrumpido el tratamiento durante al menos 4 semanas. Los sujetos inscritos tenían antecedentes de fracaso virológico mientras recibían un régimen antirretroviral, con una carga viral plasmática de ARN del VIH-1 confirmada superior a 1000 copias/ml y sin evidencia de resistencia fenotípica a etravirina en la selección.

El ARN plasmático del VIH-1 de valor inicial medio fue de 4.4 log<sub>10</sub> copias/ml, el recuento celular CD4+ de valor inicial promedio fue de 817.5 x 10<sup>6</sup> células/mm<sup>3</sup> y el porcentaje inicial medio de CD4+ fue del 28 %

Se evaluó la respuesta virológica, definida como la obtención de una carga viral de ARN de VIH-1 inferior a 400 copias/ml.

El tratamiento del estudio incluyó etravirina más un régimen de base optimizado de medicamentos antirretrovirales. Además de etravirina, los 20 sujetos recibieron un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir en combinación con 1 o 2 NRTI (n=14) o en combinación con un inhibidor de la integrasa (n=7).

En el momento del análisis de la semana 24, diecisiete sujetos habían completado al menos 24 semanas de tratamiento o lo habían interrumpido antes. En la semana 24, la proporción de sujetos con menos de 400 copias/ml de ARN de VIH-1 fue del 88 % (15/17) y la proporción de sujetos con ARN del VIH-1 inferior a 50 copias/ml fue del 50 % (7/14), para aquellos con datos disponibles. El cambio medio en el ARN del VIH-1 en plasma desde el inicio hasta la semana -2.14 log<sub>10</sub> copias/ml. La media del aumento del recuento de células CD4+ y el aumento del porcentaje medio de CD4+ desde el inicio fue 298 x 10<sup>6</sup> células/mm<sup>3</sup> y 5 %, respectivamente.

## **16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

INTELENCE 25 mg se suministra en comprimidos de color blanco a blancuzco, de forma ovalada y ranurados que contienen 25 mg de etravirina. Cada comprimido está grabado con “TMC” en cada lado.

INTELENCE 100 mg se suministra en comprimidos de color blanco a blancuzco, de forma ovalada y ranurados que contienen 100 mg de etravirina. Cada comprimido está grabado con “TMC125” de un lado y “100” del otro lado.

INTELENCE 200 mg se suministra en comprimidos de color blanco a blancuzco, biconvexos y oblongos que contienen 200 mg de etravirina. Cada comprimido está grabado con “T200” en cada lado.

Los comprimidos de INTELENCE están envasados en frascos en la siguiente configuración:

- Comprimidos de 25 mg: frascos de 120 unidades (NDC 59676-572-01). Cada frasco contiene 2 bolsas de material secante.
- Comprimidos de 100 mg: frascos de 120 unidades (NDC 59676-570-01). Cada frasco contiene 3 bolsas de material secante.
- Comprimidos de 200 mg: frascos de 60 unidades (NDC 59676-571-01). Cada frasco contiene 3 bolsas de material secante.

Guarde los comprimidos de INTELENCE a 25 °C (77 °F), con variaciones permitidas de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP]. Guarde en el frasco original. Conserve el frasco bien cerrado para proteger de la humedad. No quite las bolsas de material desecante.

## **17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

Recomiende al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente).

## Administración

Indique a los pacientes tomar INTELENCE después de una comida dos veces al día en un horario de toma regular, ya que las dosis omitidas pueden ocasionar el desarrollo de resistencia. El tipo de alimento no afecta la exposición a la etravirina. Informe a los pacientes que no deben tomar dosis de INTELENCE mayores o menores que las indicadas, ni tampoco suspender la terapia con INTELENCE sin consultar a su médico. INTELENCE siempre se debe utilizar en combinación con otros medicamentos antirretrovirales [*consulte Posología y Forma de Administración (2.4)*].

Indique a los pacientes que traguen los comprimidos de INTELENCE enteros con líquido, por ejemplo agua. Indique a los pacientes que no mastiquen los comprimidos. Los pacientes que no puedan tragar los comprimidos de INTELENCE enteros, pueden diluirlos en agua. Se debe indicar al paciente que realice lo siguiente:

- Colocar los comprimidos en 5 ml (1 cucharadita) de agua o la cantidad de líquido suficiente para cubrir el medicamento.
- Revolver bien hasta que el agua tenga un aspecto lechoso.
- Agregar aproximadamente 15 ml (1 cucharada) de líquido. Se puede usar agua, pero el jugo de naranja o la leche pueden mejorar el sabor. Los pacientes no deben disolver los comprimidos en jugo de naranja o leche sin antes agregar agua. Se debe evitar el uso de bebidas calientes (temperatura superior a 104 °F o 40 °C) o gaseosas.
- Beber la mezcla inmediatamente.
- Enjuagar el vaso varias veces con jugo de naranja, leche o agua y tragar por completo el contenido cada vez para asegurarse de recibir la dosis completa.

## Reacciones cutáneas graves

Avise a los pacientes que para INTELENCE se han informado sarpullidos graves que podrían poner en riesgo la vida. Se informaron sarpullidos más comúnmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento. Aconseje a los pacientes que se pongan inmediatamente en contacto con su proveedor de atención médica si desarrollan un sarpullido. Indique a los pacientes que suspendan inmediatamente INTELENCE y busquen atención médica si presentan un sarpullido relacionado con cualquiera de los siguientes síntomas, ya que puede ser signo de una reacción más grave, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o hipersensibilidad grave: fiebre, generalmente sensación de enfermedad, cansancio extremo, dolores musculares o en las articulaciones, ampollas, lesiones bucales, inflamación de los ojos, hinchazón facial, hinchazón de los ojos, labios, boca, disnea, signos y síntomas de problemas hepáticos (p. ej., color amarillo de la piel o blanco de los ojos, orina de color té u oscura, heces/defecaciones de color pálido, náuseas, vómitos, pérdida del apetito, dolor o sensibilidad en el lado derecho debajo de las costillas). Los pacientes deben comprender que si se producen sarpullidos graves, serán controlados minuciosamente, se solicitarán análisis de laboratorio y se iniciará una terapia adecuada [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

### Interacciones farmacológicas

INTELENCE puede interactuar con muchos medicamentos. Por lo tanto, aconseje a los pacientes que informen al proveedor de atención médica el uso de cualquier otro medicamento no recetado o de venta libre, o productos naturales, incluida la hierba de San Juan [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

### Síndrome de reconstitución inmunológica

Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica de inmediato si tienen síntomas de infección, ya que en algunos pacientes con infección por VIH avanzada (SIDA) pueden presentarse signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciarse el tratamiento anti-VIH [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

### Redistribución de la grasa

Informe a los pacientes que puede ocurrir la redistribución o acumulación de grasa corporal en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, incluso con INTELENCE, y que la causa y los efectos médicos a largo plazo de estas afecciones todavía se desconocen [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

### Registro de embarazos

Informe a las pacientes que existe un registro de embarazo con antirretrovirales para controlar los resultados en la madre y el feto de mujeres embarazadas expuestas a INTELENCE [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

### Lactancia

Indique a las madres con infección por VIH-1 que no amamenten porque pueden transmitirle el VIH-1 al bebé en la leche materna [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Producto de Bélgica

Producto terminado fabricado por:

Janssen Cilag S.p.A., Latina, Italia

O

Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778

Fabricado para:

Janssen Therapeutics, División de Janssen Products, LP, Titusville NJ 08560

© 2008 Janssen Pharmaceutical Companies

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**INTELENCE® (in-tel-ence)**  
**(etravirina)**  
**comprimidos**

**Importante: Pregúntele a su proveedor de atención médica o farmacéutico sobre los medicamentos que no deben tomarse con INTELENCE.** Para obtener más información, consulte la sección “¿Qué debo informar a mi proveedor de atención médica antes de tomar INTELENCE?”

**¿Qué es INTELENCE?**

INTELENCE es un medicamento recetado que se utiliza para tratar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en combinación con otros medicamentos contra el VIH-1, en adultos y niños a partir de los 2 años que han tomado previamente medicamentos contra el VIH-1.

El VIH es el virus que causa el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

No se recomienda el uso de INTELENCE en niños menores de 2 años.

**¿Qué debo informar a mi proveedor de atención médica antes de tomar INTELENCE?**

**Antes de tomar INTELENCE, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluido si:**

- tiene problemas hepáticos, incluida hepatitis B o C.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Informe a su proveedor de atención médica si queda embarazada durante el tratamiento con INTELENCE.

**Registro de embarazos:** hay un registro de embarazos para las mujeres que reciben INTELENCE durante el embarazo. El propósito de este registro es recopilar información acerca de su salud y la salud de su bebé. Consulte con su proveedor de atención médica acerca de cómo puede participar en este registro.

- está amamantando o tiene previsto hacerlo. No amamante si toma INTELENCE.
  - No debe amamantar si tiene VIH-1 debido a la posibilidad de transmitirle el VIH-1 a su bebé.
  - INTELENCE puede pasar a su bebé a través de la leche materna.
  - Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé.

**Hable con su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma,** incluidos los medicamentos con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos naturales.

Algunos medicamentos pueden interactuar con INTELENCE. Conserve una lista de los medicamentos y muéstresela a su proveedor de atención médica o farmacéutico cuando tome un medicamento nuevo.

- Puede pedirle al proveedor de atención médica o al farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con INTELENCE.
- **No comience a tomar un nuevo medicamento sin informar a su proveedor de atención médica.** Su proveedor de atención médica puede decirle si es seguro tomar INTELENCE con otros medicamentos.

**¿Cómo debo tomar INTELENCE?**

- **Continúe bajo el cuidado de su proveedor de atención médica durante el tratamiento con INTELENCE.**
- **Tome comprimidos de INTELENCE cada día, exactamente como se lo recete su proveedor de atención médica.**
- El proveedor de atención médica le informará la cantidad de comprimidos de INTELENCE que debe tomar y cuándo tomarlos. Consulte a su proveedor de atención médica si tiene preguntas acerca de cuándo tomar INTELENCE.
- Tome INTELENCE 2 veces al día.
- Si su hijo toma INTELENCE, el proveedor de atención médica le recetará la dosis correcta según el peso de su hijo.
- **Siempre tome INTELENCE después de comer.** No tome INTELENCE con el estómago vacío. INTELENCE podría no funcionar tan bien si lo toma con el estómago vacío.
- No cambie la dosis ni deje de tomar INTELENCE sin consultar antes con su proveedor de atención médica.
- Trague los comprimidos de INTELENCE enteros con líquido, por ejemplo agua. No mastique el comprimido.
- Si no puede tragar los comprimidos de INTELENCE por completo, puede tomar la dosis de INTELENCE de la siguiente forma:  
Paso 1: mida aproximadamente 5 ml (1 cucharadita) de agua y viértala en una taza.

Paso 2: coloque los comprimidos en la taza que contiene 5 ml de agua. Si fuera necesario, agregue más agua para cubrir los comprimidos. **No coloque los comprimidos en otros líquidos.**

Paso 3: remueva bien hasta que el agua tenga un aspecto lechoso.

Paso 4: agregue una cantidad pequeña (aproximadamente 15 ml o 1 cucharada) de líquido. Se puede usar agua, pero agregar jugo de naranja o leche en lugar de agua puede hacer que sea más fácil de tomar. No use bebidas calientes (temperatura superior a 104 °F o 40 °C) ni bebidas carbonatadas.

Paso 5: beba la mezcla de inmediato.

Paso 6: agregue más jugo de naranja, leche o agua a la taza para enjuagarla varias veces y trague por completo el contenido cada vez, para asegurarse de tomar la dosis completa de INTELENCE.

- Es importante que no se saltee ninguna dosis de INTELENCE durante el tratamiento.
- Cuando su suministro de INTELENCE empiece a agotarse, obtenga más de su proveedor de atención médica o de su farmacia. Es importante no quedarse sin INTELENCE. La cantidad de VIH en la sangre puede aumentar si el medicamento se interrumpe incluso por un tiempo corto.
- Si toma demasiado INTELENCE, llame a su proveedor de atención médica o acuda inmediatamente a la sala de emergencias más cercana.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de INTELENCE?

**INTELENCE puede ocasionar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:**

- **Sarpullido en la piel y reacciones alérgicas graves.** El sarpullido en la piel es un efecto secundario común de INTELENCE. El riesgo de desarrollar un sarpullido en la piel es mayor en las mujeres. En raras ocasiones, el sarpullido puede ser grave y provocar la muerte. El sarpullido en la piel grave con ampollas o descamación de la piel, incluida la zona alrededor de la boca o los ojos, puede ocurrir con más frecuencia en niños menores de 18 años de edad que toman INTELENCE en combinación con otros medicamentos contra el VIH-1 que en adultos. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si aparece un sarpullido; los casos graves pueden necesitar tratamiento en un hospital.

**Si presenta un sarpullido con cualquiera de los siguientes síntomas, deje de tomar INTELENCE y llame al proveedor de atención médica u obtenga ayuda inmediatamente:**

- fiebre
- dolores musculares o articulares
- enrojecimiento o hinchazón de los ojos
- sensación de malestar general
- ampollas o llagas en la boca
- hinchazón de la boca, los labios o la cara
- cansancio extremo
- ampollas o descamación de la piel
- problemas para respirar

A veces, las reacciones alérgicas pueden afectar órganos del cuerpo, como el hígado. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas de problemas hepáticos:

- color amarillo de la piel o de la esclerótica (parte blanca) de los ojos
- náuseas o vómitos
- orina oscura o de color té
- pérdida de apetito
- heces de color pálido
- dolor, dolor o sensibilidad en el lado derecho del área del estómago

- Pueden ocurrir **cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunológica)** cuando comienza a tomar medicamentos para el VIH-1. Es posible que su sistema inmunitario esté más fuerte y comience a combatir infecciones que habían estado ocultas en el cuerpo durante mucho tiempo. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si comienza a tener algún síntoma nuevo después de empezar a tomar sus medicamentos contra el VIH-1.

- En las personas que toman medicamentos para el VIH-1 pueden producirse **cambios en la grasa corporal**. Estos cambios pueden incluir un aumento de grasa en la espalda superior y cuello ("joroba de búfalo"), pecho y alrededor del centro del cuerpo (tronco). También puede ocurrir pérdida de grasa en las piernas, los brazos y el rostro. Se desconoce la causa exacta y los efectos para la salud a largo plazo de estos problemas.

Los efectos secundarios más comunes de INTELENCE en adultos incluyen sarpullido y también adormecimiento, hormigueo o dolor en las manos o los pies.

Los efectos secundarios más comunes de INTELENCE en los niños incluyen sarpullido y diarrea.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de INTELENCE.

Llame al médico para pedir asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede informar la aparición de efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

### ¿Cómo debo almacenar INTELENCE?

- Almacene los comprimidos de INTELENCE a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (20 °C a 25 °C).
- Mantenga INTELENCE en el frasco original.
- Conserve el frasco bien cerrado para proteger INTELENCE de la humedad.
- El frasco de INTELENCE contiene un paquete de material secante para ayudar a conservar seco el medicamento (protegerlo de la humedad). El frasco de comprimidos de 25 mg contiene 2 paquetes de material secante. Los frascos de comprimidos de 100 mg y 200 mg contienen 3 paquetes de material secante. Conserve los paquetes de material secante en el frasco. **No coma los paquetes de material secante.**

**Mantenga INTELENCE y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

### Información general sobre el uso seguro y efectivo de INTELENCE

En ocasiones, los medicamentos se recetan para propósitos diferentes de los que figuran en la lista del folleto de Información para el paciente. No utilice INTELENCE para tratar una afección para la que no fue recetado. No le dé INTELENCE a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño. Puede solicitarle a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre INTELENCE redactada especialmente para profesionales de atención médica.

### ¿Cuáles son los ingredientes de INTELENCE?

**Ingrediente activo:** etravirina.

**Los comprimidos de 25 mg y 100 mg de INTELENCE® contienen los siguientes ingredientes inactivos:** dióxido de silicón coloidal, croscarmelosa de sodio, hipromelosa, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

**Los comprimidos de 200 mg de INTELENCE contienen los siguientes ingredientes inactivos:** dióxido de silicón coloidal, croscarmelosa de sodio, hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y celulosa microcristalina silificada.

Producto de Bélgica

Producto terminado fabricado por:

Janssen Cilag S.p.A., Latina, Italia

O

Janssen Ortho LLC, Gurabo, PR 00778

Fabricado para:

Janssen Therapeutics, División de Janssen Products, LP, Titusville NJ 08560

© 2008, 2018 Janssen Pharmaceutical Companies

Para obtener más información, llame a Janssen Products, LP al 1-800-526-7736.

La información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

Revisado en julio de 2019

cp-238444v1