

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INTELENCE 25 mg comprimidos
INTELENCE 100 mg comprimidos
INTELENCE 200 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

INTELENCE 25 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 25 mg de etravirina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 40 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

Cada comprimido contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg); esto es, esencialmente “exento de sodio”.

INTELENCE 100 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 100 mg de etravirina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 160 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

Cada comprimido contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg); esto es, esencialmente “exento de sodio”.

INTELENCE 200 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 200 mg de etravirina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg); esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

INTELENCE 25 mg comprimidos

Comprimido

Comprimido ranurado de color blanco a blanquecino, ovalado, marcado con “TMC” en un lado.

El comprimido se puede dividir en dos dosis iguales.

INTELENCE 100 mg comprimidos

Comprimido

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

INTELENCE 200 mg comprimidos

Comprimido

Comprimido oblongo, biconvexo de color blanco a blanquecino, marcado con “T200” en un lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

INTELENCE, administrado conjuntamente con un inhibidor de la proteasa potenciado y con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1), en pacientes adultos previamente tratados con antirretrovirales y en pacientes pediátricos previamente tratados con antirretrovirales a partir de los 2 años de edad (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

Adultos

La dosis recomendada de etravirina para adultos es de 200 mg (un comprimido de 200 mg o dos comprimidos de 100 mg) tomados por vía oral dos veces al día después de una comida (ver sección 5.2).

Población pediátrica (de 2 a menos de 18 años de edad)

La dosis recomendada de etravirina para pacientes pediátricos (de 2 a menos de 18 años de edad y con un peso de al menos 10 kg) se establece en función del peso corporal (ver tabla siguiente). Los comprimidos de INTELENCE se deben tomar por vía oral, después de una comida (ver sección 5.2).

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

Peso corporal	Dosis	Comprimidos
≥ 10 a < 20 kg	100 mg dos veces al día	cuatro comprimidos de 25 mg dos veces al día o un comprimido de 100 mg dos veces al día
≥ 20 a < 25 kg	125 mg dos veces al día	cinco comprimidos de 25 mg dos veces al día o un comprimido de 100 mg y un comprimido de 25 mg dos veces al día
≥ 25 a < 30 kg	150 mg dos veces al día	seis comprimidos de 25 mg dos veces al día o un comprimido de 100 mg y dos comprimidos de 25 mg dos veces al día
≥ 30 kg	200 mg dos veces al día	ocho comprimidos de 25 mg dos veces al día o dos comprimidos de 100 mg dos veces al día o un comprimido de 200 mg dos veces al día

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis de INTELENCE y se acuerda en las 6 horas siguientes a la hora habitual, el paciente debe tomar cuanto antes la dosis después de una comida, y continuar con la siguiente dosis a la hora prevista. Si han pasado más de 6 horas desde la hora habitual de la toma, el paciente no debe tomar la dosis omitida, limitándose a tomar la siguiente dosis a la hora prevista.

Si un paciente vomita en las 4 horas posteriores a la toma del medicamento, debe tomar lo antes posible otra dosis de INTELENCE después de una comida. Si un paciente vomita después de más de 4 horas de tomar el medicamento, el paciente no necesita tomar otra dosis hasta la siguiente toma prevista.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica (menores de 2 años de edad)

INTELENCE no se debe usar en niños menores de 2 años. Los datos actualmente disponibles para niños entre 1 y 2 años se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2 y sugieren que los beneficios no compensan los riesgos en este grupo de edad. No hay datos disponibles para niños menores de 1 año.

Forma de administración

Vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que traguen el/los comprimido/s entero/s con líquido, por ejemplo agua. Los pacientes que no pueden tragar el/los comprimido/s entero/s pueden disolverlo/s en un vaso de agua (ver sección 4.4).

Para mayor información sobre la disolución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La administración conjunta con elbasvir/grazoprevir (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves

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

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

Se han comunicado con el uso de etravirina casos de síndromes de hipersensibilidad graves, incluyendo Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) y NET (necrólisis epidérmica tóxica), algunas veces mortales (ver sección 4.8). El síndrome de Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos se caracteriza por erupción, fiebre, eosinofilia y afectación sistémica (incluyendo, aunque no únicamente, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, mialgias o artralgias, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y eosinofilia). Los síntomas aparecen generalmente alrededor de las 3-6 semanas y en la mayoría de los casos se resuelven favorablemente tras el cese del tratamiento y el inicio de la terapia con corticoides.

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

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

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

Exantema

Se han notificado casos de exantema con el uso de etravirina. En general, el exantema fue de intensidad leve a moderada, más frecuente en la segunda semana de tratamiento y, poco frecuente después de la 4ª semana. El exantema fue generalmente autolimitado y se resolvió en 1 a 2 semanas sin necesidad de interrumpir la terapia. Cuando se prescriba INTELENCE a mujeres, el prescriptor ha de ser conocedor de que la incidencia de exantema es mayor en las mujeres (ver sección 4.8).

Población pediátrica

Los niños que no puedan tragar el/los comprimido/s entero/s, pueden disolverlo/s en un líquido. Esto solo se debe considerar si el niño puede ingerir toda la dosis del/de los comprimido/s disuelta en el líquido (ver las secciones 4.2 y 6.6). El niño y su cuidador deben comprender la especial importancia de ingerir toda la dosis para evitar una exposición demasiado baja y la pérdida de la respuesta virológica. En caso de que exista cualquier duda acerca de la capacidad del niño para ingerir toda la dosis del/de los comprimido/s disuelto/s en el líquido, se debe considerar un tratamiento con otro medicamento antirretroviral.

Pacientes de edad avanzada

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

Embarazo

Debido a que la exposición a etravirina aumenta durante el embarazo, se debe tener precaución en aquellas pacientes embarazadas que requieran medicamentos concomitantes o tengan comorbilidades que puedan aumentar aún más la exposición de etravirina.

Pacientes con enfermedades concomitantes

Insuficiencia hepática

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

Pacientes coinfectados por VHB (virus de la hepatitis B) o VHC (virus de la hepatitis C)

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

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Síndrome de reactivación inmune

En los pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y provocar trastornos clínicos graves o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar tratamiento cuando sea necesario.

También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el contexto de una reactivación inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.8).

Osteonecrosis

Aunque la etiología se considera multifactorial (incluyendo el uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunosupresión grave, mayor índice de masa corporal), se han notificado casos de osteonecrosis concretamente en pacientes con la enfermedad del VIH avanzada y/o exposición crónica a TARC. Se debe informar a los pacientes que soliciten asesoramiento médico si presentan dolor en las articulaciones, rigidez en las articulaciones o dificultad del movimiento.

Interacciones con otros medicamentos

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

No se recomienda la combinación de etravirina con daclatasvir, atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat (ver sección 4.5).

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

Intolerancia a la lactosa y alactasia

INTELENCE 25 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 40 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

INTELENCE 100 mg comprimidos

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que afectan a la exposición de etravirina

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

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

Medicamentos afectados por el uso de etravirina

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

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

En la tabla 2 se enumeran las interacciones conocidas y teóricas con determinados medicamentos antirretrovirales y de otros tipos. La tabla no incluye todas las posibles interacciones.

Tabla de interacciones

En la tabla 2 se enumeran las interacciones entre etravirina y los medicamentos administrados de forma simultánea (el aumento se indica con “↑”, la disminución con “↓”, la ausencia de cambios con “↔”, no realizado con “NR” y el intervalo de confianza con “IC”).

Tabla 2: Interacciones y dosis recomendadas con otros medicamentos

Medicamentos por áreas terapéuticas	Efectos en los niveles del fármaco Media por mínimos cuadrados (90% IC; 1,00 = No efecto)	Recomendaciones relacionadas con la coadministración
ANTI-INFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
ITIAN		
Didanosina 400 mg una vez al día	<u>didanosina</u> AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C _{min} NR C _{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C _{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) C _{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32)	No se ha visto efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de didanosina y etravirina. INTELENCE y didanosina se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Tenofovir disoproxil 245 mg una vez al día ^b	<u>tenofovir</u> AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C _{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) C _{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C _{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) C _{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88)	No se ha visto efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de tenofovir y etravirina. INTELENCE y tenofovir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Otros ITIAN	No estudiados, pero basándose en la vía principal de eliminación renal para los otros ITIAN (p. ej., abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina y zidovudina) no se esperan interacciones.	Se puede utilizar INTELENCE con estos ITIAN sin ajuste de dosis.
ITINAN		
Efavirenz Nevirapina Rilpivirina	La combinación de dos ITINAN no ha demostrado ser beneficiosa. El uso concomitante de etravirina con efavirenz o nevirapina puede producir una disminución significativa en la concentración plasmática de etravirina y pérdida del efecto terapéutico de etravirina. El uso concomitante de etravirina con rilpivirina puede producir una disminución en la concentración plasmática de rilpivirina y pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina.	No se recomienda la coadministración de INTELENCE con otros ITINAN.
<i>Inhibidores de la proteasa del VIH (IPs) sin potenciar (es decir, sin administración conjunta de ritonavir a dosis bajas)</i>		
Indinavir	El uso concomitante de etravirina con indinavir puede producir una disminución significativa en la concentración plasmática de indinavir y pérdida del efecto terapéutico de indinavir.	No se recomienda la administración conjunta de INTELENCE con indinavir.
<i>IPs del VIH potenciados con ritonavir a dosis bajas</i>		
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día	<u>atazanavir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C _{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) C _{max} ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>etravirina</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C _{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) C _{max} ↑ 1,30 (1,17-1,44)	INTELENCE y atazanavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.

Darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día	<u>darunavir</u> AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C _{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) C _{max} ↔ 1,11 (1,01-1,22) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C _{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) C _{max} ↓ 0,68 (0,57-0,82)	INTELENCE y darunavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis (ver también sección 5.1)
Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dos veces al día	<u>amprenavir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C _{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) C _{max} ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	Amprenavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir pueden requerir disminución de dosis cuando son administrados conjuntamente con INTELENCE. El uso de solución oral se puede considerar para reducir la dosis.
Lopinavir/ritonavir (comprimido) 400/100 mg dos veces al día	<u>lopinavir</u> AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C _{min} ↓ 0,80 (0,73-0,88) C _{max} ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C _{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) C _{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78)	INTELENCE y lopinavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg dos veces al día	<u>saquinavir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C _{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) C _{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C _{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75)	INTELENCE y saquinavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día	<u>tipranavir</u> AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C _{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) C _{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C _{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C _{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40)	No se recomienda la administración conjunta de tipranavir/ritonavir e INTELENCE (ver sección 4.4).
<i>IPs del VIH potenciados con cobicistat</i>		
Atazanavir/cobicistat Darunavir/cobicistat	No estudiado. La administración conjunta de etravirina con atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat puede disminuir las concentraciones en plasma del IP y/o cobicistat, lo cual puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.	No se recomienda la administración conjunta de INTELENCE con atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat.
<i>Antagonistas de CCR5</i>		
Maraviroc 300 mg dos veces al día Maraviroc/darunavir/ritonavir 150/600/100 mg dos veces al día	<u>maraviroc</u> AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C _{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) C _{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C _{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) C _{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>maraviroc*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57-3,74) C _{min} ↑ 5,27 (4,51-6,15) C _{max} ↑ 1,77 (1,20-2,60) * comparado con maraviroc 150 mg dos veces al día	La dosis recomendada de maraviroc combinado con INTELENCE y un IP es de 150 mg dos veces al día excepto para fosamprenavir/ritonavir que no están recomendados con maraviroc. No es necesario ajustar la dosis de INTELENCE. Ver también sección 4.4.

<i>Inhibidores de la fusión</i>		
Enfuvirtida 90 mg dos veces al día	<u>etravirina</u> * AUC ↔ ^a C _{0h} ↔ ^a Concentraciones de enfuvirtida no estudiadas, y no se espera ningún efecto. * basado en análisis de farmacocinética poblacional	No se espera interacción entre INTELENCE y enfuvirtida si se administran juntos.
<i>Inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa</i>		
Dolutegravir 50 mg una vez al día	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C _{min} ↓ 0,12 (0,09-0,16) C _{max} ↓ 0,48 (0,43-0,54)	Etravirina redujo significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. El efecto de etravirina en las concentraciones plasmáticas de dolutegravir fue mitigado por la administración conjunta de darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir, y es de esperar que sea mitigado con atazanavir/ritonavir. INTELENCE solo se debe utilizar con dolutegravir cuando se administre conjuntamente con atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o lopinavir/ritonavir. Esta combinación se puede utilizar sin ajuste de dosis.
Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg una vez al día + 600/100 mg dos veces al día	<u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C _{min} ↓ 0,63 (0,52-0,77) C _{max} ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	
Dolutegravir + Lopinavir/ritonavir 50 mg una vez al día + 400/100 mg dos veces al día	<u>dolutegravir</u> AUC ↔ 1,11 (1,02-1,20) C _{min} ↑ 1,28 (1,13-1,45) C _{max} ↔ 1,07 (1,02-1,13) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	
Raltegravir 400 mg dos veces al día	<u>raltegravir</u> AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C _{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) C _{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C _{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) C _{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12)	INTELENCE y raltegravir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina 0,5 mg dosis única	<u>digoxina</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C _{min} NR C _{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49)	La combinación de INTELENCE y digoxina puede utilizarse sin ajuste de dosis. Se recomienda un seguimiento de las concentraciones de digoxina cuando se administra conjuntamente con INTELENCE.
Amiodarona Bepiridilo Disopiramida Flecainida Lidocaina (sistémica) Mexiletina Propafenona Quinidina	No estudiado. Es de esperar que INTELENCE disminuya las concentraciones plasmáticas de estos antiarrítmicos.	Hay que tener precaución y, si es posible, se recomienda un seguimiento de la concentración terapéutica de los antiarrítmicos que se administran conjuntamente con INTELENCE.

ANTIBIÓTICOS		
Azitromicina	No estudiado. Dado que azitromicina se elimina por excreción biliar, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas con INTELENCE.	INTELENCE y azitromicina se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Claritromicina 500 mg dos veces al día	<u>claritromicina</u> AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) C _{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) C _{max} ↓ 0,66 (0,57-0,77) <u>14-hidroxi-claritromicina</u> AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C _{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) C _{max} ↑ 1,33 (1,13-1,56) <u>etravirina</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C _{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C _{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56)	Etravirina redujo la exposición a claritromicina; no obstante, aumentó las concentraciones del metabolito activo, 14-hidroxi-claritromicina. Dado que la actividad de la 14-hidroxi-claritromicina frente al complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) es reducida, la actividad general frente a este patógeno puede resultar alterada; por eso, se debe tener en cuenta alternativas a la claritromicina para el tratamiento de las infecciones por el MAC.
ANTICOAGULANTES		
Warfarina	No estudiado. Es de esperar que etravirina aumente las concentraciones plasmáticas de warfarina.	Se recomienda un seguimiento del cociente internacional normalizado cuando se administre warfarina en combinación con INTELENCE.
ANTIÉPILEPTICOS		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	No estudiado. Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina.	No se recomienda la combinación.
ANTIMICÓTICOS		
Fluconazol 200 mg una vez por la mañana	<u>fluconazol</u> AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C _{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) C _{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) <u>etravirina</u> AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C _{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) C _{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91)	INTELENCE y fluconazol se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Itraconazol Ketoconazol Posaconazol	No estudiado. <u>Posaconazol</u> , un inhibidor potente de la CYP3A4, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. <u>Itraconazol</u> y <u>ketoconazol</u> son inhibidores potentes y a la vez sustratos de la enzima CYP3A4. El uso sistémico concomitante de itraconazol o ketoconazol y etravirina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. Al mismo tiempo, etravirina puede reducir las concentraciones plasmáticas de itraconazol o ketoconazol.	INTELENCE y estos antimicóticos se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Voriconazol 200 mg dos veces al día	<u>voriconazol</u> AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C _{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) C _{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) <u>etravirina</u> AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C _{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) C _{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38)	INTELENCE y voriconazol se pueden utilizar sin ajuste de dosis.

ANTIMALÁRICOS		
Artemeter/ Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosis, a las 0, 8, 24, 36, 48, y 60 horas	<u>artemeter</u> AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C _{min} ↓ 0,82 (0,67-1,01) C _{max} ↓ 0,72 (0,55-0,94) <u>dihidroartemisinina</u> AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C _{min} ↓ 0,83 (0,71-0,97) C _{max} ↓ 0,84 (0,71-0,99) <u>lumefantrina</u> AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C _{min} ↔ 0,97 (0,83-1,15) C _{max} ↔ 1,07 (0,94-1,23) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C _{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C _{max} ↔ 1,11 (1,06-1,17)	Se recomienda un seguimiento estrecho de la respuesta a los antimaláricos cuando se administran conjuntamente INTELENCE y artemeter/lumefantrina ya que se ha observado una disminución de la exposición de artemeter y/o su metabolito activo, dihidroartemisinina que puede disminuir la eficacia de los antimaláricos. No es necesario ajustar la dosis de INTELENCE.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina Rifapentina	No estudiado. Rifampicina y rifapentina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina. INTELENCE se debe utilizar en combinación con un IP potenciado. Rifampicina está contraindicada en combinación con IP potenciados.	No se recomienda la combinación.
Rifabutina 300 mg una vez al día	Con un IP potenciado: No se ha realizado ningún estudio de interacciones. Teniendo en cuenta los datos históricos, se podría esperar una disminución de la exposición de etravirina mientras que se podría esperar un aumento de la exposición de rifabutina y especialmente de la 25-O-desacetil-rifabutina. Sin un IP potenciado (fuera de la indicación recomendada para etravirina): <u>rifabutina</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C _{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) C _{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03) <u>25-O-desacetil-rifabutina</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C _{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) C _{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C _{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74)	La combinación de INTELENCE con un IP potenciado y rifabutina se debe utilizar con precaución debido al riesgo de disminución de las exposiciones de etravirina y el riesgo de aumento de las exposiciones de rifabutina y 25-O-desacetil-rifabutina. Se recomienda un seguimiento estrecho de la respuesta virológica y de las reacciones adversas asociadas con rifabutina. Por favor, revise la ficha técnica del IP potenciado para ver el ajuste de dosis de rifabutina que se tiene que utilizar.
BENZODIAZEPINAS		
Diazepam	No estudiado. Etravirina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de diazepam.	Se deben considerar alternativas al diazepam.
CORTICOSTEROIDES		
Dexametasona (sistémica)	No estudiado. Dexametasona puede reducir las concentraciones plasmáticas de etravirina	Dexametasona administrada por vía sistémica se debe utilizar con precaución o se deben considerar alternativas, particularmente en uso crónico.

ANTICONCEPTIVOS ESTROGÉNICOS		
Etinilestradiol 0,035 mg una vez al día Noretindrona 1 mg una vez al día	<u>etinilestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C _{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) C _{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) <u>noretindrona</u> AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C _{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) C _{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	La combinación de anticonceptivos con estrógenos y/o progesterona con INTELENCE puede utilizarse sin ajuste de dosis.
ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA FRENTE A VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)		
Ribavirina	No estudiado, pero dado que ribavirina se elimina por vía renal, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas con INTELENCE.	La combinación de INTELENCE y ribavirina se puede utilizar sin ajuste de dosis.
Daclatasvir	No estudiado. La administración conjunta de etravirina con daclatasvir puede disminuir las concentraciones de daclatasvir.	La administración conjunta de INTELENCE y daclatasvir no está recomendada.
Elbasvir/grazoprevir	No estudiado. La administración conjunta de etravirina con elbasvir/grazoprevir puede disminuir las concentraciones de elbasvir y grazoprevir, provocando una disminución del efecto terapéutico de elbasvir/grazoprevir.	La administración conjunta está contraindicada (ver sección 4.3).
PLANTAS MEDICINALES		
Hipérico (hierba de San Juan, <i>Hypericum perforatum</i>)	No estudiado. El hipérico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina.	No se recomienda la combinación.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Atorvastatina 40 mg una vez al día	<u>atorvastatina</u> AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C _{min} NR C _{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-hidroxi-atorvastatina</u> AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C _{min} NR C _{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02)	La combinación de INTELENCE y atorvastatina se puede administrar sin ningún ajuste de dosis, sin embargo, la dosis de atorvastatina puede necesitar modificación según la respuesta clínica.
Fluvastatina Lovastatina Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	No estudiado. No se esperan interacciones entre <u>pravastatina</u> y etravirina. <u>Lovastatina</u> , <u>rosuvastatina</u> y <u>simvastatina</u> son sustratos de la CYP3A4 y la administración conjunta con etravirina puede reducir la concentración plasmática del inhibidor de la HMG-CoA reductasa. <u>Fluvastatina</u> y <u>rosuvastatina</u> son metabolizados por la CYP2C9 y la administración conjunta con etravirina puede aumentar la concentración plasmática del inhibidor de la HMG-CoA reductasa.	Puede ser necesario ajustar la dosis de estos inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H₂		
Ranitidina 150 mg dos veces al día	<u>etravirina</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C _{min} NR C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17)	INTELENCE se puede administrar con antagonistas del receptor H ₂ sin ajuste de dosis.

IMMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	No estudiado. Etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus y tacrolimus.	La administración conjunta con inmunosupresores sistémicos se debe hacer con precaución porque las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus y tacrolimus pueden verse afectadas por la administración conjunta de INTELENCE.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona Rango de dosis individual de 60 mg a 130 mg una vez al día	<u>R(-) metadona</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) <u>S(+)</u> metadona AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C _{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) C _{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a	No fue requerido modificar la dosis de metadona en función de la situación clínica durante o después del período de administración conjunta con INTELENCE.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil 50 mg dosis única Tadalafil Vardenafilo	<u>sildenafil</u> AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C _{min} NR C _{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-desmetil-sildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C _{min} NR C _{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96)	Puede ser necesario ajustar la dosis de los inhibidores de la PDE-5 si se administran junto con INTELENCE para conseguir el efecto clínico deseado.
INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA		
Clopidogrel	Los datos <i>in vitro</i> muestran las propiedades inhibitorias de etravirina sobre el CYP2C19. Por tanto, es posible que etravirina pueda inhibir el metabolismo de clopidogrel a su metabolito activo debido a la inhibición <i>in vivo</i> del CYP2C19. No se ha demostrado la relevancia clínica de esta interacción.	Como precaución, se recomienda desaconsejar el uso concomitante de etravirina y clopidogrel.
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol 40 mg una vez al día	<u>etravirina</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C _{min} NR C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43)	Se puede administrar INTELENCE con inhibidores de la bomba de protones sin ajuste de dosis.
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)		
Paroxetina 20 mg una vez al día	<u>paroxetina</u> AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C _{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) C _{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) C _{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15)	INTELENCE se puede administrar con paroxetina sin ajuste de dosis.

^a Comparación basado en un control histórico.

^b Estudio llevado a cabo con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato una vez al día

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones sólo han sido llevados a cabo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas, y por tanto, reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, a la hora de determinar la seguridad del feto, se deben tener en cuenta tanto los datos en animales como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

Se ha observado que etravirina atraviesa la placenta en ratas embarazadas, pero no se sabe si también ocurre en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en relación al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Atendiendo a los datos en animales, el riesgo de malformaciones en humanos es poco probable. Los datos clínicos no generan preocupación por la seguridad, aunque son limitados.

Lactancia

Etravirina se excreta en la leche materna.

Debido al riesgo de efectos adversos en lactantes, se debe indicar a las mujeres que no den el pecho si están recibiendo INTELENCE. Con el fin de evitar la transmisión del VIH, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de INTELENCE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es limitada. No se han realizado estudios sobre los efectos de INTELENCE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado reacciones adversas, como somnolencia y vértigo en pacientes tratados con etravirina, que se deben tener en cuenta a la hora de valorar la capacidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) de todas las intensidades notificadas para etravirina fueron exantema, diarrea, náuseas y cefalea. En los ensayos de fase III, las tasas de abandonos debidas a alguna reacción adversa fueron de 7,2% en los pacientes tratados con etravirina. La reacción adversa más frecuente que ocasionó el abandono fue el exantema.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 3 se resumen las reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con etravirina. Las reacciones adversas se enumeran por clasificación por órganos y sistemas y por la frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 3: Reacciones adversas observadas con etravirina en los ensayos clínicos y experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos (SCO)	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	frecuentes	trombocitopenia, anemia, reducción de la cifra de neutrófilos
	poco frecuentes	reducción del recuento de células blancas de la sangre
Trastornos del sistema inmunológico	frecuentes	hipersensibilidad al medicamento
	poco frecuente	síndrome de reconstitución inmune
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	frecuentes	diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, elevación de la lipoproteína de baja densidad (LDL), hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia, anorexia
Trastornos psiquiátricos	frecuentes	ansiedad, insomnio, trastornos del sueño
	poco frecuentes	estado de confusión, desorientación, pesadillas, nerviosismo, sueños anómalos
Trastornos del sistema nervioso	muy frecuente	cefalea
	frecuentes	neuropatía periférica, parestesia, hipoestesia, amnesia, somnolencia
	poco frecuentes	convulsión, síncope, temblor, hipersomnio, trastorno de atención
Trastornos oculares	frecuente	visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	poco frecuente	vértigo
Trastornos cardiacos	frecuente	infarto de miocardio
	poco frecuentes	fibrilación auricular, angina de pecho
Trastornos vasculares	frecuente	hipertensión
	Rara	ictus hemorrágico ^a
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	frecuente	disnea de esfuerzo
	poco frecuente	broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes	diarrea, náuseas
	frecuentes	enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia, gastritis, estreñimiento, sequedad de boca, estomatitis, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa en sangre
	poco frecuentes	pancreatitis, hematemesis, arcadas
Trastornos hepatobiliares	frecuentes	elevación de la alanina aminotransferasa (ALT), elevación de la aspartato aminotransferasa (AST)
	poco frecuentes	hepatitis, esteatosis hepática, hepatitis citolítica, hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuente	exantema
	frecuentes	sudoración nocturna, sequedad de la piel, prurigo
	poco frecuentes	edema angioneurótico ^a , hinchazón facial, hiperhidrosis
	Raras	síndrome de Stevens-Johnson ^a , eritema multiforme ^a
	muy raras	necrólisis epidérmica tóxica ^a , DRESS ^b

Trastornos renales y urinarios	frecuentes	insuficiencia renal, elevación de la creatinina en sangre
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	poco frecuente	ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuente	cansancio
	poco frecuentes	lentitud

^a Estas reacciones adversas se observaron en ensayos clínicos distintos del DUET-1 y el DUET-2.

^b Estas reacciones adversas se han identificado durante la experiencia tras la comercialización de etravirina.

Descripción de algunas reacciones adversas

Exantema

En la mayoría de los casos el exantema fue de leve a moderado, generalmente macular a maculopapular o eritematoso, apareció casi siempre en la segunda semana de tratamiento y fue infrecuente después de la semana 4. El exantema frecuentemente desapareció de forma espontánea y, por lo general, se resolvió entre 1 y 2 semanas de tratamiento continuado (ver sección 4.4). La incidencia de exantema fue mayor en las mujeres que en los hombres en el grupo de etravirina en los estudios DUET (exantema de grado ≥ 2 fue notificado en 9/60 [15,0%] mujeres frente a 51/539 [9,5%] hombres; las interrupciones de tratamiento debido a exantema fueron notificadas en 3/60 [5,0%] mujeres frente a 10/539 [1,9%] hombres) (ver sección 4.4). No hubo diferencias entre sexos en cuanto a la gravedad o la suspensión del tratamiento por exantema. Los datos clínicos son limitados y no se puede descartar un aumento del riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de reacción cutánea asociada a los ITINAN (ver sección 4.4).

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Osteonecrosis

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

Población pediátrica (de 1 a menos de 18 años de edad)

La evaluación de seguridad en niños y adolescentes se basa en dos ensayos clínicos de un solo grupo. PIANO (TMC125-C213) es un ensayo de fase II en el que 101 pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad, infectados por el VIH-1 y previamente tratados con antirretrovirales, recibieron INTELENCE en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. TMC125-C234/IMPAACT P1090 es un ensayo de fase I/II en el que 26 pacientes pediátricos de 1 a menos de 6 años de edad, infectados por el VIH-1 y previamente tratados con antirretrovirales, recibieron INTELENCE en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 5.1).

En PIANO y TMC125-C234/IMPAACT P1090, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos fue comparable a las observadas en adultos. En PIANO, el exantema fue notificado con más frecuencia en mujeres que en hombres (exantema de grado ≥ 2 fue

notificado en 13/64 [20,3%] mujeres frente a 2/37 [5,4%] hombres; las interrupciones de tratamiento debido a exantema ocurrieron en 4/64 mujeres [6,3%] frente a 0/37 hombres [0%]) (ver sección 4.4). En general, el exantema fue de intensidad leve a moderada, de tipo macular/papular y durante la segunda semana de tratamiento. En la mayoría de los casos el exantema fue autolimitado y se resolvió durante la primera semana de tratamiento.

En un estudio de cohortes retrospectivo poscomercialización realizado con el fin de corroborar el perfil de seguridad a largo plazo de etravirina en niños y adolescentes infectados por el VIH-1 que reciben etravirina con otros antirretrovirales contra el VIH-1 (N = 182), el síndrome de Stevens-Johnson se notificó con una incidencia superior (1%) a la notificada en ensayos clínicos con adultos (< 0,1%).

Otras poblaciones especiales

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No hay datos en relación a los síntomas que aparecen con una sobredosis de etravirina, pero es posible que los síntomas más frecuentes sean las reacciones adversas que con más frecuencia se asocian a etravirina, por ejemplo, exantema, diarrea, náuseas y cefalea. No hay ningún antídoto específico para la sobredosis de etravirina. El tratamiento de la sobredosis de INTELENCE consiste en medidas de apoyo generales incluyendo seguimiento de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente. Dado que la etravirina presenta una elevada unión a proteínas, no es probable que la diálisis consiga la eliminación de cantidades significativas del principio activo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos, código ATC: J05AG04.

Mecanismo de acción

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

Actividad antiviral *in vitro*

Etravirina muestra actividad frente al VIH-1 salvaje en las líneas celulares T y en células primarias con una mediana de la CE₅₀ de 0,9 a 5,5 nM. Etravirina presenta actividad frente a cepas primarias de los grupos M (subtipos A, B, C, D, E, F y G) y O del VIH-1, con valores de CE₅₀ de 0,3 a 1,7 nM y de 11,5 a 21,7 nM, respectivamente. Aunque etravirina demuestra actividad *in vitro* frente al VIH-

2 salvaje con una mediana de los valores de la CE₅₀ de 5,7 a 7,2 µM, no se recomienda el tratamiento de la infección por VIH-2 con etravirina, debido a la ausencia de datos clínicos. Etravirina conserva su actividad frente a las cepas virales del VIH-1 resistentes a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y/o a los inhibidores de la proteasa. Además, la cifra por la que etravirina multiplica la CE₅₀ es ≤ 3 frente al 60% de 6.171 cepas clínicas resistentes a los ITINAN.

Resistencia

La eficacia de etravirina en relación con la resistencia de inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN) a nivel basal, ha sido analizada principalmente con etravirina administrada en combinación con darunavir/ritonavir (DUET-1 y DUET-2). Los inhibidores de la proteasa potenciados, como darunavir/ritonavir, muestran una barrera más alta a la resistencia, comparada a otras clases de antirretrovirales. Los límites de detección para reducir la eficacia con etravirina (> 2 mutaciones asociadas a etravirina en la línea basal, ver la sección de resultados clínicos) se aplican cuando se administra etravirina en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado. Este límite de detección podría ser inferior en el tratamiento antirretroviral en combinación, no incluyendo un inhibidor de la proteasa potenciado.

En los ensayos de fase III DUET-1 y DUET-2, las mutaciones más frecuentes en los pacientes con fracaso virológico ante la pauta con etravirina fueron V108I, V179F, V179I, Y181C y Y181I, que por lo general aparecieron en un contexto de muchas otras mutaciones asociadas a resistencia (RAM) a los ITINAN. En todos los demás ensayos con etravirina en pacientes infectados por el VIH-1, las siguientes mutaciones fueron las más frecuentes: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C y H221Y.

Resistencia cruzada

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

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes adultos previamente tratados

Ensayos pivotaes

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

Características de los ensayos

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

Resumen de los resultados de eficacia

Tabla 4: Datos conjuntos de la semana 48 de DUET-1 y DUET-2

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

^a Imputaciones realizadas según el algoritmo TLOVR (tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica).

^b Los pacientes que no completaron el ensayo se imputan como fracasos (NC = F).

^c Las diferencias entre los tratamientos se basan en las medias por mínimos cuadrados de un modelo ANCOVA que incluyó los factores de estratificación. Valor p < 0,0001 para la reducción media del ARN VIH-1; valor p = 0,0006 para la variación media del recuento de linfocitos CD4+.

^d Intervalo de confianza en torno a la diferencia observada en las tasas de respuesta; valor p < 0,0001 a partir del modelo de regresión logística, que incluyó los factores de estratificación.

^e Intervalo de confianza en torno a la diferencia observada en las tasas de respuesta; valor p = 0,0408.

^f Intervalo de confianza en torno a la diferencia observada en las tasas de respuesta; valor p en las pruebas de control para los factores de estratificación del CMH = 0,0199 para *de novo* y < 0,0001 para *no de novo*.

Dado que hubo una interacción significativa entre el tratamiento y ENF, el análisis principal se hizo con dos estratos de ENF (pacientes que volvían a utilizar ENF o que no lo utilizaban en comparación con pacientes que lo empleaban por primera vez *de novo*). Los resultados de la semana 48 del análisis de DUET-1 y DUET-2 demostraron que el grupo de etravirina fue superior al grupo placebo independientemente de si se utilizó ENF *de novo* (p = 0,0199) o no (p < 0,0001). Los resultados de este análisis (datos de la semana 48) en función del estrato ENF se muestran en la tabla 4.

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

En la tabla 5 se presenta un análisis por subgrupos de la respuesta virológica (definida por una carga viral < 50 copias de ARN VIH-1/ml) en la semana 48 en función de la carga viral y del recuento basal de linfocitos CD4+ (datos conjuntos de los ensayos DUET).

Tabla 5: Datos conjuntos de DUET-1 y DUET-2

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

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

Análisis del genotipo o fenotipo inicial y del resultado virológico

En los ensayos DUET-1 y DUET-2, la presencia en el momento basal de 3 o más de las siguientes mutaciones: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A y G190S, (RAM a etravirina) se asoció a una reducción de la respuesta virológica a etravirina (ver la tabla 6). Estas mutaciones individuales se dieron en presencia de otras RAM a ITINAN. V179F nunca estuvo presente sin Y181C.

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

Tabla 6: Proporción de sujetos con ARN VIH-1 < 50 copias/ml en la semana 48, en función del número basal de RAM a etravirina en la población conjunta de los estudios DUET-1 y DUET-2 excluidos los pacientes sin fracaso virológico

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

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

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

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

Los datos de los ensayos DUET sugieren que el *fold change* (FC) de la CE₅₀ de etravirina [o número de veces que se incrementa la concentración eficaz 50 (EC₅₀)] respecto al momento basal fue un factor predictivo del resultado virológico, observándose una disminución gradual de las respuestas cuando supera FC 3 y FC 13.

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

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

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

En la semana 12, la respuesta virológica fue mayor en el grupo control con IP (-2,2 log₁₀ copias/ml con respecto al momento basal; n = 53) que en el grupo de etravirina (-1,4 log₁₀ copias/ml con respecto al momento basal; n = 40). Esta diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa.

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

Población pediátrica

Pacientes pediátricos previamente tratados (de 6 a menos de 18 años de edad)

El estudio PIANO es un ensayo Fase II de un solo grupo que evaluó la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad, y eficacia de etravirina en 101 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales de 6 a menos de 18 años de edad y con un peso de al menos 16 kg. El ensayo incluyó a pacientes con tratamiento antirretroviral estable pero en situación de fracaso virológico, con una carga viral en plasma (ARN del VIH-1 ≥ 500 copias/ml). En la fase de screening o cribado se requirió la realización de un test de resistencia a etravirina.

La mediana de carga viral basal en plasma (ARN del VIH-1) fue de 3,9 log₁₀ copias/ml, y la mediana del recuento basal de CD4 fue de 385 x 10⁶ células/l.

Tabla 7: Respuesta virológica (ITT - TLOVR), cambio desde el momento basal a la semana 24, en la carga viral como log₁₀ de (NC = F), en porcentaje y en recuento de CD4 (NC = F), en el estudio TMC125-C213 y en el conjunto de los estudios DUET

Estudio Edad en el momento del screening o cribado Grupo de tratamiento	TMC125-C213 de 6 a < 12 años ETR N = 41	TMC125-C213 de 12 a < 18 años ETR N = 60	TMC125-C213 de 6 a < 18 años ETR N = 101	Conjunto de los estudios DUET ≥ 18 años ETR N = 599
Parámetros virológicos				
Carga viral < 50 copias/ml a la semana 24, n (%)	24 (58,5)	28 (46,7)	52 (51,5)	363 (60,6)
Carga viral < 400 copias/ml a la semana 24, n (%)	28 (68,3)	38 (63,3)	66 (65,3)	445 (74,3)
Descenso ≥ 1 en el log ₁₀ desde el momento basal a la semana 24, n (%)	26 (63,4)	38 (63,3)	64 (63,4)	475 (79,3)

Cambio en el log ₁₀ de la carga viral (copias/ml) desde el momento basal a la semana 24, media (ES) y mediana (rango)	-1,62 (0,21) -1,68 (-4,3; 0,9)	-1,44 (0,17) -1,68 (-4,0; 0,7)	-1,51 (0,13) -1,68 (-4,3; 0,9)	-2,37 (0,05) -2,78 (-4,6; 1,4)
Parámetros inmunológicos				
Cambio desde el momento basal en el recuento de CD4 (x 10 ⁶ células/l), media (SE) y mediana (rango)	125 (33,0) 124 (-410; 718)	104 (17,5) 81 (-243; 472)	112 (16,9) 108 (-410; 718)	83,5 (3,64) 77,5 (-331; 517)
Cambio desde el momento basal en el porcentaje de CD4, mediana (rango)	4% (-9; 20)	3% (-4; 14)	4% (-9; 20)	3% (-7; 23)

N = número de pacientes con datos; n = número de observaciones.

En la semana 48, el 53,5% de todos los pacientes pediátricos presentaron una carga viral indetectable confirmada (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) de acuerdo al algoritmo TLOVR. La proporción de pacientes pediátricos con ARN del VIH-1 < 400 copias/ml fue de 63,4%. El cambio medio de la carga viral en plasma desde el momento basal a la semana 48 fue de -1,53 log₁₀ copias/ml y el incremento medio en el recuento de CD4 desde el momento basal fue de 156 x 10⁶ células/l.

Pacientes pediátricos previamente tratados (de 1 a menos de 6 años de edad)

TMC125-C234/IMPAACT P1090 es un estudio de Fase I/II que evaluó la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de INTELENCE en 20 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales de 2 a menos de 6 años de edad (Cohorte I) y 6 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales de 1 a menos de 2 años de edad (Cohorte II). No se incluyó ningún paciente en la Cohorte III (≥ 2 meses a < 1 año). El estudio incluyó a pacientes con tratamiento antirretroviral en situación de fracaso virológico durante al menos 8 semanas o que habían interrumpido el tratamiento desde hacía al menos 4 semanas con antecedentes de fracaso virológico mientras se sometían a tratamiento antirretroviral, con una carga viral en plasma de ARN VIH-1 confirmada superior a 1.000 copias/ml y sin evidencias de resistencia fenotípica a la etravirina durante el cribado.

La tabla 8 resume los resultados de respuesta virológica del estudio TMC125-C234/IMPAACT P109.

Tabla 8: Respuesta virológica (ITT-FDA Snapshot*) en la semana 48 del estudio TMC125-C234/IMPAACT P1090

	Cohorte I ≥ 2 a <6 años (N = 20)	Cohorte II ≥ 1 a <2 años (N = 6)
Nivel basal		
ARN plasmático de VIH-1	4,4 log ₁₀ copias/ml	4,4 log ₁₀ copias/ml
Mediana del recuento de CD4+	817,5 × 10 ⁶ células/l	1.491,5 × 10 ⁶ células/l
Mediana desde el momento basal en el porcentaje de CD4+	(27,6%)	(26,9%)
Semana 48		
Respuesta virológica (carga viral plasmática <400 copias/ml de ARN VIH-1)	16/20 (80,0%)	1/6 (16,7%)
Mediana de reducción de ARN plasmático de VIH-1 desde el momento basal a la semana 48	-2,31 log ₁₀ copias/ml	-0,665 log ₁₀ copias/ml

Mediana de reducción de CD4+ desde el momento basal	298,5 × 10 ⁶ células/l (5,15%)	0 × 10 ⁶ células/l (-2,2%)
---	--	--

N = número de pacientes por grupo de tratamiento.

* Enfoque Snapshot de la FDA por intención de tratar.

Los análisis de subgrupos mostraron que, en los pacientes de 2 a menos de 6 años de edad, la respuesta virológica [ARN VIH < 400 copias/ml] fue del 100,0% [6/6] para los sujetos que tragaron el comprimido de etravirina entero, del 100% [4/4] para los sujetos que tomaron la etravirina combinando tanto la ingesta del comprimido entero como su disolución en un líquido y del 60% [6/10] para los sujetos que tomaron la etravirina disuelta en un líquido. De los 4 pacientes que no mostraron respuesta virológica y que tomaron la etravirina disuelta en un líquido, 3 mostraron fracaso virológico y tuvieron problemas de adherencia y uno interrumpió el tratamiento antes de la semana 48 por motivos de seguridad.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con INTELENCE en uno o más grupos de la población pediátrica en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, en la decisión sobre el Plan de Investigación Pediátrica (PIP), para la indicación autorizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Embarazo y posparto

Etravirina (200 mg dos veces al día), evaluado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en un estudio de 15 mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre de embarazo y posparto, demostró que la exposición a etravirina total fue en general más alta durante el embarazo en comparación con el posparto, y menos para la exposición de etravirina libre (ver sección 5.2). No hubo nuevos hallazgos de seguridad clínicamente relevantes en las madres ni en los recién nacidos en este ensayo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Tabla 9: Farmacocinética poblacional estimada de etravirina 200 mg dos veces al día en pacientes adultos infectados por el VIH-1 (datos integrados de los ensayos clínicos Fase III a la semana 48)*

Parámetro	Etravirina 200 mg dos veces al día N = 575
AUC _{12h} (ng•h/ml)	
Media Geométrica ± Desviación Estándar	4.522 ± 4.710
Mediana (Rango)	4.380 (458 – 59.084)
C _{0h} (ng/ml)	
Media Geométrica ± Desviación Estándar	297 ± 391
Mediana (Rango)	298 (2 – 4.852)

* Todos los pacientes infectados por el VIH-1 incluidos en los ensayos Fase III recibieron 600/100 mg de darunavir/ritonavir dos veces al día como parte de su tratamiento de base. Por lo tanto, el parámetro farmacocinético mostrado en la tabla justifica las reducciones en los parámetros farmacocinéticos de etravirina debido a la coadministración de etravirina con darunavir/ritonavir.

Nota: La mediana de unión a proteína ajustada a CE₅₀ para las células infectadas MT4 con el virus de VIH-1/IIIB *in vitro* = 4 ng/ml.

Absorción

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

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

Efecto de los alimentos sobre la absorción

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

Distribución

Etravirina se une a las proteínas del plasma en un 99,9% aproximadamente, principalmente a la albúmina (99,6%) y a la α 1- ácido glicoproteína (97,66%-99,02%) *in vitro*. No se ha evaluado en humanos la distribución de etravirina en otros compartimentos que no sean el plasma (p. ej., líquido cefalorraquídeo, secreciones del tracto genital).

Biotransformación

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 1 a menos de 18 años de edad)

La farmacocinética de etravirina en 122 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados, de 1 a menos de 18 años de edad, mostró que las dosis administradas en función del peso tuvieron una exposición a etravirina comparable a la de los adultos que recibieron etravirina 200 mg dos veces al día (ver las secciones 4.2 y 5.2). La farmacocinética poblacional estimada para el $\text{AUC}_{12\text{h}}$ y $\text{C}_{0\text{h}}$ de etravirina están resumidos en la siguiente tabla.

Tabla 10: Parámetros farmacocinéticos para etravirina en pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados, de 1 a 18 años de edad (TMC125-C234/IMPAACT P1090 [análisis a la semana 48, farmacocinética intensiva] y PIANO [análisis a la semana 48, farmacocinética poblacional])

Intervalo de edad (años)	≥ 1 año a < 2 años (Cohorte II)	≥ 2 años a < 6 años (Cohorte I)	6 años a < 18 años
Parámetro	Etravirina N = 6	Etravirina N = 15	Etravirina N = 101
$\text{AUC}_{12\text{h}}$ (ng•h/ml)			
Media Geométrica \pm Desviación Estándar	3.328 \pm 3.138	3.824 \pm 3.613	3.729 \pm 4.305
Mediana (Rango)	3.390 \pm (1.148 - 9.989)	3.709 (1.221 - 12.999)	4.560 (62 - 28.865)

C _{0h} (ng/ml)			
Media Geométrica ± Desviación Estándar	193 ± 186	203 ± 280	205 ± 342
Mediana (Rango)	147 (0 ^a - 503)	180 (54 - 908)	287 (2 - 2.276)

^a Un sujeto de la Cohorte II presentó una concentración de etravirina previa a la administración, inferior al límite de detección en la visita de farmacocinética intensiva.

Pacientes de edad avanzada

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

Sexo

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

Raza

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

Insuficiencia hepática

Etravirina se metaboliza y se elimina fundamentalmente por vía hepática. En un ensayo en el que se comparó a 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) con 8 controles equiparados y a otros 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) con 8 controles equiparados, las características farmacocinéticas de dosis múltiples de etravirina no se modificaron en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Sin embargo, no se han determinado las concentraciones de la fracción libre. Es de esperar, el aumento de la exposición de la fracción libre. No se recomienda ningún ajuste de la dosis pero se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. INTELENCE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y por ello no se recomienda (ver las secciones 4.2 y 4.4).

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

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

Insuficiencia renal

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

Embarazo y posparto

El estudio TMC114HIV3015 evaluó 200 mg de etravirina dos veces al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en 15 mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre de embarazo y durante el posparto. La exposición a etravirina total después de la toma de 200 mg de etravirina dos veces al día como parte de un régimen antirretroviral fue en general más elevada durante

el embarazo en comparación con el posparto (ver Tabla 11). Las diferencias eran menos pronunciadas para la exposición de etravirina libre.

En mujeres que recibieron 200 mg de etravirina dos veces al día, se observaron valores medios más elevados de C_{max} , AUC_{12h} y C_{min} durante el embarazo en comparación con el posparto. Durante el 2° y 3° trimestre de embarazo los valores medios de estos parámetros eran comparables.

Tabla 11: Resultados farmacocinéticos 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 de embarazo, 3° trimestre de embarazo, y posparto.

Farmacocinética de etravirina Mmedia ± DE (mediana)	Etravirina 200 mg dos veces al día posparto N = 10	Etravirina 200 mg dos veces al día 2° trimestre N = 13	Etravirina 200 mg dos veces al día 3° trimestre N = 10 ^a
C_{min} , ng/ml	269 ± 182 (284)	383 ± 210 (346)	349 ± 103 (371)
C_{max} , ng/ml	569 ± 261 (528)	774 ± 300 (828)	785 ± 238 (694)
AUC_{12h, h^*} ng/ml	5004 ± 2521 (5246)	6617 ± 2766 (6836)	6846 ± 1482 (6028)

^a n = 9 para el AUC_{12h}

Cada paciente sirvió como su propio control, y con una comparación intra-individual, los valores de C_{min} , C_{max} y AUC_{12h} de etravirina total fueron 1,2-, 1,4- y 1,4-veces más elevados, respectivamente, durante el 2° trimestre de embarazo en comparación con el posparto y 1,1-, 1,4- y 1,2-veces más elevados, respectivamente, durante el 3° trimestre de embarazo en comparación con el posparto.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

INTELENCE 25 mg comprimidos

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

INTELENCE 100 mg comprimidos

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

INTELENCE 200 mg comprimidos

Hipromelosa
Celulosa microcristalina silicificada
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

INTELENCE 25 mg comprimidos

2 años.
8 semanas después de abrir el frasco.

INTELENCE 100 mg comprimidos

2 años.

INTELENCE 200 mg comprimidos

2 años.
6 semanas después de abrir el frasco.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

INTELENCE 25 mg comprimidos

El frasco es de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) con 120 comprimidos y 2 bolsas desecantes, con un cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños.
Cada caja contiene un frasco.

INTELENCE 100 mg comprimidos

El frasco es de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) con 120 comprimidos y 3 bolsas desecantes, con un cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños.
Cada caja contiene un frasco.

INTELENCE 200 mg comprimidos

El frasco es de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) con 60 comprimidos y 3 bolsas desecantes, con un cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños.
Cada caja contiene un frasco.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los pacientes que no pueden tragar el/los comprimidos enteros pueden disolverlo/s en un vaso de agua. El paciente debe seguir las instrucciones siguientes:

- colocar el/los comprimido/s en 5 ml de agua (1 cucharilla), o al menos suficiente líquido para cubrir el medicamento,
- remover bien hasta que el agua parezca lechosa,
- si se desea, añadir más agua o bien zumo de naranja o leche (los pacientes no deben poner los comprimidos directamente en zumo de naranja o leche sin antes añadir agua),
- beber inmediatamente,
- enjuagar el vaso varias veces con agua, zumo de naranja o leche y tragar completamente cada vez sin dejar nada para asegurar que el paciente toma la dosis completa.

El/los comprimidos de INTELENCE disuelto/s en líquido debe/n tomarse antes de tomar ningún otro líquido que incluya antirretrovirales y que deba tomarse de manera concomitante.

Se debe indicar al paciente y a su cuidador que deben ponerse en contacto con el médico prescriptor si el paciente no es capaz de tragar toda la dosis tras disolverla en líquido (ver sección 4.4).

Se debe evitar el uso de agua caliente (> 40°C) o bebidas gaseosas.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

25 mg: EU/1/08/468/003
100 mg: EU/1/08/468/001

200 mg: EU/1/08/468/002

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

Fecha de la primera autorización: 28 de agosto de 2008

Fecha de la última renovación: 23 de agosto de 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

