

INTELENCE®

(etravirina)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

100 mg de etravirina

MODELO DE BULA

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Intelence®
etravirina

comprimidos

APRESENTAÇÃO

Comprimidos de 100 mg em frasco com 120 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Intelence® 100 mg

Cada comprimido contém 100 mg de etravirina.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Adultos

Intelence®, em associação com inibidores de protease potencializados (IP boosted) e outros medicamentos antirretrovirais, é indicado para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1) em pacientes adultos expostos ao tratamento antirretroviral, com evidência de replicação viral, incluindo aqueles com resistência à inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) e resistência a inibidor de protease (IP).

Essa indicação baseia-se nas análises de 48 semanas de 2 estudos de Fase III randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo em pacientes previamente expostos a tratamento e com resistência a ITRNN (presente na seleção e/ou arquivada) e a inibidores da protease (IP), onde o **Intelence®** administrado com um esquema de base (EB) foi estatisticamente superior ao placebo com um EB na proporção de pacientes que atingiram carga viral indetectável confirmada (carga viral <50 cópias/mL) e aumento da contagem de células CD4 em relação à linha de base.

O histórico do tratamento e, quando disponível, o teste de resistência, deve orientar o uso de **Intelence®**. **Intelence®** não é recomendado para uso em combinações contendo apenas ITRNs em pacientes que apresentaram falha virológica com um regime contendo um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN) e inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo/nucleotídeo (ITRN).

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Experiência clínica

Pacientes adultos previamente expostos a tratamento

As evidências de eficácia de **Intelence®** baseiam-se nas análises dos dados de 48 semanas de 2 estudos em andamento de Fase III, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (DUET-1 e DUET-2). Esses estudos tiveram desenhos idênticos e foi observada eficácia semelhante de **Intelence®** em cada estudo. Os resultados a seguir são os dados agrupados dos dois estudos.

Os pacientes infectados pelo HIV-1, previamente expostos a tratamento que apresentavam no plasma carga viral > 5000 cópias/mL e tinham uma ou mais mutações associadas à resistência a ITRNN no screening ou em uma genotipagem prévia (ou seja, resistência arquivada) foram admitidos. Esses pacientes também apresentavam 3 ou mais das seguintes mutações primárias de IP: D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S ou L90M no screening e recebiam um esquema antirretroviral estável por pelo menos 8 semanas. A randomização foi estratificada pelo possível uso da enfuvirtida (ENF) no esquema de base (EB), uso prévio de darunavir/ritonavir e pela carga viral no screening. Essa análise incluiu 612 pacientes no DUET-1 e 591 no DUET-2 que haviam completado 48 semanas de tratamento ou descontinuado previamente.

Na semana 48, a taxa de resposta virológica foi avaliada em pacientes que receberam **Intelence®** (200 mg 2x/dia) adicionada ao esquema de base versus pacientes que receberam placebo adicionado ao esquema de base. O esquema de base consistiu de darunavir/ritonavir 600/100 mg 2x/dia e, no mínimo, 2 outros agentes antirretrovirais selecionados pelo investigador (ITRN com ou sem a ENF). 45,6% dos pacientes no grupo **Intelence®** e 46,9% dos pacientes no grupo placebo utilizaram a ENF na terapia antirretroviral de base. 25,5% dos pacientes no grupo **Intelence®** utilizaram a ENF pela primeira vez (de novo) em comparação a 26,5% dos pacientes no grupo placebo. 20,0% dos pacientes no grupo **Intelence®** reutilizaram a ENF em comparação a 20,4% dos pacientes no grupo placebo. A resposta virológica foi definida como a obtenção de carga viral indetectável confirmada (carga viral <50 cópias/mL).

A tabela a seguir mostra os resultados de eficácia em 48 semanas dos pacientes no grupo **Intelence®** e dos pacientes no grupo placebo dos estudos agrupados DUET-1 e DUET-2

	Dados agrupados do DUET-1 e do DUET-2		
Características na linha de base			
Mediana plasmática para carga viral	4,8 log ₁₀ cópias/mL		
Mediana da contagem de células CD4	99 x 10 ⁶ células/L		
Resultados	Intelence® + EB N=599	Placebo + EB N=604	Diferença de tratamento (IC de 95%)
Carga viral Indetectável Confirmada (carga viral <50 cópias/mL) ¹ n (%)	363 (60,6%)	240 (39,7%)	20,9% (15,3%; 26,4%) ⁴
Carga viral < 400 cópias/mL ¹ n (%)	428 (71,5%)	286 (47,4%)	24,1% (18,7%; 29,5%) ⁴
Diminuição média de log ₁₀ da carga viral em relação ao basal (log ₁₀ cópias/mL) ²	-2,25	-1,49	-0,64 (-0,82; -0,46) ³
Aumento médio da contagem de células CD4 em relação ao basal (x 10 ⁶ /L) ²	98,2	72,9	24,4 (10,4; 38,5) ³
Qualquer doença que define a AIDS e/ou óbito n (%)	35 (5,8%)	59 (9,8%)	-3,9% (-6,9; -0,9) ⁵

EB: esquema de base

- 1 Imputações de acordo com o algoritmo TLOVR.
- 2 Não completador é falha de imputação (NC = F): pacientes que descontinuaram prematuramente são imputados com uma alteração igual a 0 em todos os pontos de tempo após a descontinuação.
- 3 As diferenças de tratamento baseiam-se nas médias dos Mínimos Quadrados de um modelo de ANCOVA incluindo os fatores de estratificação, valor de P < 0,0001 para redução média da carga viral; valor de P=0,0006 para alteração média da contagem de células CD4.
- 4 Intervalo de confiança em torno da diferença observada de taxas de resposta; valor de P < 0,0001 do modelo de regressão logística, incluindo fatores de estratificação.
- 5 Intervalo de confiança em torno da diferença observada de taxas de resposta, valor de P=0,0408

Como houve um efeito de interação significativo entre o tratamento e a ENF, a análise primária foi realizada para 2 estratos de ENF (pacientes em reuso ou não usando a ENF versus pacientes usando a ENF de novo).

Os resultados na análise agrupada do DUET-1 e do DUET-2 na semana 48 demonstraram que o grupo **Intelence®** foi superior ao grupo placebo independentemente se a ENF foi usada pela primeira vez ou não. Na população de pacientes em reuso ou não usando a ENF, a proporção de pacientes com carga viral < 50 cópias/mL foi de 57,0% no grupo **Intelence®** e 33,0% no grupo placebo (uma diferença de 24,0%, p<0,0001). No grupo de pacientes que utilizaram a ENF pela primeira vez, 71,2% dos pacientes no grupo **Intelence®** atingiram carga viral < 50 cópias/mL em comparação a 58,5% no grupo placebo (uma diferença de 12,7%, p = 0,0199).

Na semana 48, significativamente menos pacientes no grupo **Intelence®** (35 pacientes, 5,8%) atingiram um desfecho clínico (doenças definidoras de AIDS ou morte) se comparado ao grupo placebo (59 pacientes, 9,8%) (p = 0,0408).

Resultados relatados pelo paciente

Nos dados agrupados dos estudos clínicos DUET, os pacientes no grupo **Intelence®** demonstraram em 48 semanas uma melhora estatisticamente significativa em relação à linha de base na subescala de Bem-Estar Físico do questionário FAHI (avaliação funcional da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana) relatado pelo paciente. Essa melhora foi estatisticamente maior nos pacientes do braço **Intelence®** comparado à pacientes no braço placebo. Para a subescala de Bem-Estar Funcional e Global, nenhuma diferença estatística foi encontrada.

Genótipo ou fenótipo na linha de base e análise dos resultados virológicos. No DUET-1 e no DUET-2, a presença na linha de base de 3 ou mais das seguintes mutações: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A e G190S (RAMs – mutações associadas a resistência de **Intelence®**) foi associada a uma diminuição da resposta virológica ao **Intelence®** (vide a tabela a seguir). Essas mutações individuais ocorreram na presença de outras RAMs de ITRNN. A V179F nunca esteve presente sem a Y181C.

Proporção de Pacientes com carga viral < 50 cópias/mL na semana 48 por Número de Mutações Associadas à Resistência ao Intelence® na Linha de Base da População de Pacientes dos Estudos Agrupados DUET, excluídos os que descontinuaram por não falha virológica.		
	Pacientes em reuso ou não usando a enfuvirtida	
Número de mutações associadas à resistência ao Intelence®	Intelence® + EB %; (n/N)	Placebo + EB %; (n/N)
0	74,1% (117/158)	42,7% (61/143)
1	61,3% (73/119)	38,6% (59/153)
2	64,1% (41/64)	26,2% (16/61)
3	38,3% (23/60)	28,2% (11/39)

EB= esquema de base

n = número de pacientes com observações; N = Número total de pacientes

A população analisada foi composta de todos os pacientes exceto os que descontinuaram por razões diferentes de falha virológica (excluídos os que descontinuaram por não falha virológica).

A K103N, que foi a mutação do ITRNN mais prevalente no DUET-1 e no DUET-2 na linha de base, não foi identificada como uma mutação associada à resistência ao **Intelence®**. A presença dessa mutação não afetou a resposta no grupo **Intelence®**.

Demonstrou-se que o fenótipo da etravirina na linha de base (alteração da sensibilidade em relação à referência) é um fator preditivo da resposta virológica. As taxas de resposta avaliadas de acordo com o fenótipo da etravirina na linha de base são mostradas na tabela a seguir. Esses grupos de fenótipo na linha de base baseiam-se em algumas populações de pacientes do DUET-1 e do DUET-2 e não se destinam a representar pontos de corte de sensibilidade clínica definitivos para o **Intelence®**. Os dados são fornecidos

para dar aos médicos informações sobre a probabilidade de sucesso virológico com base na sensibilidade à etravirina pré-tratamento em pacientes previamente expostos a tratamento.

Resposta ao Intelence® segundo o Fenótipo da etravirina na Linha de Base: População de Pacientes dos Estudos DUET Agrupados, excluídos os que descontinuaram por não falha virológica Pacientes em reuso ou não usando a ENF				
Fenótipo da etravirina na linha de base (intervalos de “fold change”)	Alteração média da carga viral da linha de base até a semana 48		Proporção de pacientes com < 50 cópias/mL na semana 48 % (n/N)	
	Intelence® + EB N=400	Placebo + EB N=391	Intelence® + EB N=400 %; n/N	Placebo + EB N=391 %; n/N
Todos os intervalos	-2,37 (1,31)	-1,38 (1,49)	63% 253/400	37% 145/391
0 – ≤3	-2,58 (1,16)	-1,47 (1,46)	70% 188/267	43% 112/262
>3 – ≤13	-2,20 (1,39)	-1,33 (1,57)	53% 39/74	29% 22/77
>13	-1,64 (1,51)	-1,04 (1,46)	44% 26/59	21% 11/52

EB: esquema de base

n = número de pacientes com observações; N = Número total de pacientes.

A população analisada foi composta de todos os pacientes exceto os que descontinuaram por razões diferentes de falha virológica (excluídos os que descontinuaram por não falha virológica pacientes).

Para a carga viral indetectável (<50 cópias/mL), a redução absoluta do risco (RRA) é de aproximadamente 17,87, o que corresponde, portanto, ao número necessário para tratar (NNT) de aproximadamente 6.

Referências

- Katlama C, Haubrich R, Lalezari J. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS* 2009; 23, 17: 2289-2300.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A etravirina é um ITRNN do vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1). A etravirina liga-se diretamente à transcriptase reversa (TR) e bloqueia as atividades da DNA polimerase RNA-dependente e DNA-dependente através da quebra do sítio catalítico da enzima. A etravirina pode ligar-se à transcriptase reversa em pelo menos 2 modos conformacionais distintos. Em um determinado modo de ligação, a flexibilidade de torsão da etravirina permite o acesso à numerosas variantes conformacionais, enquanto o seu desenho compacto permite o reposicionamento e reorientação (translação e rotação) dentro do “pocket”. A etravirina não inibe as DNA polimerases alfa, beta e gama humanas.

Atividade antiviral *in vitro*

A etravirina apresenta atividade contra cepas de laboratório e de isolados clínicos do HIV-1 do tipo selvagem em linhagens de células T agudamente infectadas, células mononucleares do sangue periférico humano e monócitos/macrófagos humanos com valores medianos de CE_{50} variando de 0,9 a 5,5 nM (ou seja, 0,4 a 2,4 ng/mL).

A etravirina demonstra atividade antiviral *in vitro* contra um amplo painel de vírus HIV-1 do grupo M (subtipos A, B, C, D, E, F, G) e isolados primários do grupo O com CE₅₀ variando de 0,7 a 21,7 nM. Esses valores de CE₅₀ ficam bem abaixo do intervalo de concentração de toxicidade celular de 50% de 15 a > 100 µM.

O valor de CE₅₀ da etravirina para o HIV-1 aumenta com um fator mediano de 5,8 na presença de soro humano.

Não se observa antagonismo entre a etravirina e qualquer dos antirretrovirais estudados. A etravirina demonstra atividade antiviral aditiva em combinação com os IPs amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, tipranavir e saquinavir; os ITRNs zalcitabina, didanosina, estavudina, abacavir e tenofovir; os ITRNNs efavirenz, delavirdina e nevirapina; o inibidor de fusão enfuvirtida; inibidor de integrase raltegravir e o antagonista de CCR5 maraviroque. A etravirina demonstra atividade antiviral aditiva a sinérgica em combinação aos ITRNs entricitabina, lamivudina e zidovudina.

Resistência

Em um grupo de 65 cepas de HIV-1 com substituição da posição de um único aminoácido da transcriptase reversa associado à resistência ao ITRNN, incluindo a K103N e a Y181C que são as mais frequentemente observadas, a etravirina demonstra atividade antiviral potente contra 56 dessas cepas. As substituições de aminoácidos, que resultam na maior resistência à etravirina em cultura de células, são a Y181I (“fold change” de 13 - em valor de CE₅₀) e a Y181V (“fold change” de 17 - em valor de CE₅₀). A atividade antiviral da etravirina em cultura de células contra 24 cepas de HIV-1 com múltiplas substituições de aminoácidos associada à resistência a ITRNs e/ou IPs é comparável à observada contra o HIV-1 do tipo selvagem.

A seleção *in vitro* de cepas resistentes à etravirina originárias do HIV-1 do tipo selvagem de diferentes origens e subtipos, bem como do HIV-1 resistentes a ITRNN, foi feita com altos e baixos inóculos virais. No inóculo viral alto, o aparecimento de cepas resistentes do HIV-1 do tipo selvagem foi retardado ou prevenido nas concentrações de 40 nM ou 200 nM. O mesmo foi observado com cepas resistentes que apresentam as mutações únicas K103N e Y181C associadas à resistência a ITRNN. Independentemente do desenho experimental e da cepa do HIV-1 original, o desenvolvimento de resistência contra a etravirina necessita caracteristicamente de múltiplas mutações na transcriptase reversa, entre as quais as seguintes foram observadas mais frequentemente: L100I, E138K, E138G, V179I, Y181C e M230I.

Nos estudos de fase III, DUET-1 e DUET-2, as mutações que se desenvolveram com maior frequência nos pacientes com falha virológica ao esquema contendo **Intelence®** foram V179F, V179I e Y181C, que geralmente apareceram no contexto de várias outras mutações associadas à resistência (RAMs) a ITRNN. Em todos os estudos conduzidos com **Intelence®** em pacientes infectados pelo HIV-1, as seguintes mutações apareceram com maior frequência: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C e H221Y.

Resistência cruzada

Foi observada limitada resistência cruzada entre a etravirina e o efavirenz *in vitro* em 3 das 65 cepas mutantes de HIV-1 contendo uma mutação associada à resistência a ITRNN. Para as outras cepas, as posições dos aminoácidos associadas à diminuição da sensibilidade à etravirina e ao efavirenz foram diferentes. A etravirina continua com valor de CE₅₀ < 10 nM contra 83% dos 6.171 isolados clínicos resistentes a delavirdina, efavirenz e/ou nevirapina. Não se recomenda o tratamento de pacientes com delavirdina, efavirenz ou nevirapina após falha virológica de um regime contendo etravirina.

O tempo médio para início da queda na carga viral com o uso de **Intelence®** é de 1 a 2 dias, baseando-se nos primeiros estudos clínicos de **Intelence®** (por exemplo: TMC125-C208).

Propriedades Farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas da etravirina foram avaliadas em adultos saudáveis e em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 previamente expostos a tratamento. A exposição à etravirina foi um pouco menor nos pacientes infectados pelo HIV-1 do que nos indivíduos saudáveis.

Estimativa populacional da farmacocinética de etravirina 200 mg duas vezes ao dia em paciente adultos infectados por HIV-1- (dados integrados desde o estudo Fase III até a semana 48)*	
Parâmetro	etravirina 200 mg duas vezes ao dia. N = 575
ASC _{12h} (ng•h/mL)	
Média geométrica ± desvio padrão	4522 ± 4710
Mediana (intervalo)	4380 (458 - 59084)
C _{0h} (ng/mL)	
Média geométrica ± desvio padrão	297 ± 391
Mediana (intervalo)	298 (2 - 4852)

* Todos os pacientes recrutados infectados por HIV-1 no estudo clínico Fase III, receberam darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes ao dia como parte do esquema de base. Portanto, a estimativa do parâmetro farmacocinético mostrado na tabela explica as reduções nos parâmetros farmacocinéticos de etravirina devido à coadministração de **Intelence®** com darunavir/ritonavir.

Nota: A mediana de ligação de proteína EC50 ajustada para células infectadas MT4 com HIV-1/IIIB *in vitro* = 4 ng/mL.

ASC_{12h}: área sob a curva de concentração plasmática-tempo ao longo de 12 horas em estado estacionário.

C_{0h}:concentração de vale em estado estacionário.

Absorção

Não existe disponível uma formulação intravenosa da etravirina, portanto, a biodisponibilidade absoluta de **Intelence®** é desconhecida. Após a administração oral com alimentos, a concentração plasmática máxima da etravirina é geralmente alcançada em 4 horas. Em indivíduos saudáveis, a absorção da etravirina não é afetada pela administração concomitante por via oral da ranitidina ou do omeprazol, que são medicamentos conhecidos por aumentarem o pH gástrico.

Efeito dos alimentos sobre a absorção

A exposição à etravirina é semelhante quando administrada após uma refeição calórica normal padrão (561 kcal) ou uma refeição de alto teor calórico com alto teor de gordura (1.160 kcal). Em comparação à administração após uma refeição calórica normal padrão, as exposições diminuíram quando a etravirina foi tomada antes de uma refeição calórica normal padrão (17%), após um “croissant” (20%) ou em jejum (51%). Portanto, para atingir a exposição ideal, ao **Intelence®** deve ser tomado após uma refeição.

Distribuição

A etravirina apresenta taxa de ligação a proteínas plasmáticas de 99,9%, principalmente à albumina (99,6%) e à glicoproteína ácida alfa1 (97,66%-99,02%) *in vitro*. A distribuição da etravirina em outros compartimentos além do plasma (por exemplo, fluido cerebroespinal, secreções do trato genital) ainda não foi avaliada em humanos.

Metabolismo

Os experimentos *in vitro* com microssomas hepáticos humanos (MHHs) indicam que a etravirina sofre principalmente metabolismo oxidativo pelo sistema hepático do citocromo P450 (CYP) 3A e, em menor extensão, pela família da CYP2C seguido da glicuronidação.

Eliminação

Após a administração de uma dose de ¹⁴C-etravirina radiomarcada, 93,7% e 1,2% da dose administrada da ¹⁴C-etravirina puderam ser recuperadas nas fezes e na urina, respectivamente. A etravirina inalterada representou nas fezes 81,2% a 86,4% da dose administrada. A etravirina inalterada não foi detectada na urina. A meia-vida de eliminação terminal da etravirina foi de aproximadamente 30-40 horas.

Populações especiais

Crianças e adolescentes: a farmacocinética da etravirina em pacientes pediátricos ainda está em estudo. Não há dados suficientes neste momento para recomendar uma dose.

Idosos: a análise de farmacocinética populacional em pacientes infectados pelo HIV demonstrou que a farmacocinética da etravirina não é consideravelmente diferente na faixa etária avaliada (18 a 77 anos).

Sexo: não foram observadas diferenças farmacocinéticas significativas entre homens e mulheres. Um número limitado de mulheres foi incluído nos estudos.

Raça: a análise de farmacocinética populacional da etravirina em pacientes infectados pelo HIV indicou que a raça não teve efeito aparente sobre a exposição à etravirina.

Insuficiência hepática: a etravirina é metabolizada e eliminada principalmente pelo fígado. Em um estudo que comparou 8 pacientes com insuficiência hepática leve (pontuação A de Child-Pugh) a 8 controles pareados e 8 pacientes com insuficiência hepática moderada (pontuação B de Child-Pugh) a 8 controles pareados, a disposição farmacocinética de doses múltiplas da etravirina não sofreu alteração em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Não é necessário ajustar a dose nos pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. A farmacocinética de **Intelence®** não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (pontuação C de Child-Pugh).

Coinfecção pelos vírus da hepatite B e/ou hepatite C: a análise de farmacocinética populacional dos Estudos DUET-1 e DUET-2 mostrou depuração reduzida de **Intelence®** nos pacientes infectados pelo HIV-1 com coinfecção pelos vírus da hepatite B e/ou C. Com base no perfil de segurança, não é necessário ajustar a dose em pacientes coinfetados pelos vírus da hepatite B e/ou C.

Insuficiência renal: a farmacocinética da etravirina ainda não foi estudada em pacientes com insuficiência renal. Os resultados de um estudo de equilíbrio de massa com ¹⁴C-etravirina radioativa mostraram que <1,2% da dose administrada da etravirina é excretada na urina. O fármaco inalterado não foi detectado na urina, de forma que é de se esperar que o impacto da insuficiência renal sobre a eliminação da etravirina seja mínimo. Por apresentar alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas, é improvável que a etravirina seja significativamente removida por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Dados pré-clínicos de segurança

Foram conduzidos estudos de toxicologia em animais com a etravirina em camundongos, ratos, coelhos e cães. Em camundongos, os principais órgãos-alvo identificados foram o fígado e o sistema de coagulação. A cardiomiopatia hemorrágica só foi observada em camundongos machos e foi considerada secundária à coagulopatia grave mediada pela via da vitamina K. Isso não é considerado relevante em humanos. Em ratos, os principais órgãos-alvo identificados foram o fígado, a tireóide e o sistema de coagulação. A exposição em camundongos foi equivalente à exposição em humanos, ao passo que em ratos foi abaixo da exposição clínica na dose recomendada. Em cães, foram observadas alterações no fígado e na vesícula biliar nas exposições aproximadamente 8 vezes maiores que a exposição humana observada na dose recomendada (200 mg 2x/dia). Em um estudo conduzido em ratos, não houve efeitos sobre o acasalamento ou a fertilidade com o tratamento com **Intelence®** até 500 mg/kg/dia e níveis de exposição equivalentes aos observados em humanos na dose clinicamente recomendada. Não houve teratogenicidade com a etravirina em ratos (1.000 mg/kg) e coelhos (375 mg/kg) em exposições equivalentes às observadas em humanos na dose clínica recomendada. Em uma avaliação de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, a etravirina não teve efeito sobre o desenvolvimento dos filhotes durante a lactação ou após o desmame quando a mãe recebeu até 500 mg/kg e nas exposições equivalentes às observadas na dose clínica recomendada.

A etravirina foi avaliada para o potencial carcinogênico pela administração oral por gavagem em camundongos e ratos até a semana 104. Doses diárias de 50, 200 e 400 mg/Kg foram administradas em camundongos e doses de 70, 200 e 600 mg/Kg foram administradas em ratos. A etravirina não foi

carcinogênica em ratos e em camundongos machos. Um aumento na incidência de adenomas hepatocelulares e carcinomas foi observado em camundongos fêmeas. A administração de etravirina não causou um aumento estatisticamente significante na incidência de qualquer outra neoplasia benigna ou maligna em camundongos ou ratos. Os achados hepatocelulares observados em camundongos fêmeas são geralmente considerados para serem específicos de roedores, associados com indutor de enzima hepática e de relevância limitada aos humanos. Nas mais altas doses testadas, a exposição sistêmica (baseada na ASC) à etravirina foi 0,6 vezes (camundongos) e entre 0,2 e 07 vezes (ratos), relativa àquela observada em humanos na dose terapêutica recomendada (200 mg 2x/dia).

A etravirina foi negativa nos ensaios de mutação reversa de Ames *in vitro*, aberração cromossômica *in vitro* em linfócitos humanos e clastogenicidade *in vitro* em linfoma de camundongos, testada na ausência e na presença de um sistema de ativação metabólica. A etravirina não induziu dano cromossômico no teste de micronúcleos *in vivo* em camundongos.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à etravirina ou qualquer um dos excipientes.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes devem ser avisados de que a terapia antirretroviral atual não cura o HIV e de que ainda não se comprovou que ela previne a transmissão do HIV a outras pessoas através do sangue ou do contato sexual. As precauções adequadas devem continuar a ser utilizadas.

Estão sendo conduzidos estudos clínicos em crianças abaixo de 6 anos infectadas pelo HIV-1.

Reações cutâneas e de hipersensibilidade graves

Foram relatadas reações cutâneas fatais e potencialmente fatais com o uso de **Intelence®**. Os relatos de Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram raros (< 0,1%).

Reações de hipersensibilidade, incluindo DRESS (erupção ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos), também foram relatadas e caracterizadas como erupção cutânea, sintomas constitucionais e, em menor frequência, disfunção orgânica, incluindo falência hepática.

Interrompa o tratamento com **Intelence®** imediatamente, se sinais ou sintomas de reações cutâneas graves ou reações de hipersensibilidade se desenvolverem (incluindo, mas não limitado a, erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar generalizado, fadiga, dores musculares ou nas articulações, bolhas, lesões orais, conjuntivite, hepatite e eosinofilia). A avaliação clínica, incluindo transaminases hepáticas, deve ser efetuada e o tratamento apropriado instituído. A demora na interrupção do tratamento com **Intelence®** após o início da reação cutânea grave pode resultar em reações que colocam a vida do paciente em risco.

Erupção Cutânea

Tem sido relatada erupção cutânea com uso de **Intelence®**. Mais frequentemente, a erupção cutânea foi de grau leve a moderado, ocorrendo na segunda semana de tratamento, sendo pouco frequente após a quarta semana. Na maioria das vezes a erupção cutânea foi autolimitada e, em geral, apresentou resolução dentro de 1 a 2 semanas de tratamento contínuo. A incidência da erupção cutânea foi maior em mulheres.

Idosos

A experiência em pacientes geriátricos é limitada. Nos estudos de Fase III, 6 pacientes ≥ 65 anos e 53 com 56-64 anos receberam **Intelence®**. O tipo e a incidência de eventos adversos nos pacientes > 55 anos foram semelhantes aos observados nos pacientes mais jovens.

Estão disponíveis informações limitadas nessa população.

Pacientes com condições coexistentes

- Doença hepática

Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (pontuação A ou B de Child-Pugh). A farmacocinética de **Intelence®** ainda não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (pontuação C de Child-Pugh).

- Doença renal

Como a depuração renal da etravirina é insignificante (< 1,2%), não é de se esperar a ocorrência de uma redução da depuração corpórea total em pacientes com insuficiência renal. Não são necessárias precauções especiais nem ajustes da dose em pacientes com insuficiência renal. Como a etravirina apresenta alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas, é improvável que seja significativamente removida por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Redistribuição da Gordura

A terapia antirretroviral combinada vem sendo associada à redistribuição da gordura do corpo (lipodistrofia) nos pacientes infectados pelo HIV. As consequências em longo prazo desses eventos são desconhecidas no momento. O conhecimento sobre o mecanismo é incompleto. Levantou-se a hipótese da conexão entre lipomatose visceral IPs, lipodistrofia e inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs). Um maior risco de lipodistrofia está associado a fatores individuais, tais como idade avançada, fatores relacionados ao medicamento, como duração mais prolongada do tratamento antirretroviral e distúrbios metabólicos associados. O exame clínico deve incluir a avaliação de sinais físicos da redistribuição da gordura.

Síndrome da reconstituição imunológica

Nos pacientes infectados com o HIV que apresentam deficiência imunológica grave na ocasião da instituição da terapia antirretroviral combinada, pode ocorrer uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais que pode causar condições clínicas graves ou piora dos sintomas. Caracteristicamente, essas reações foram observadas nas primeiras semanas ou meses do início da terapia antirretroviral combinada. Exemplos relevantes são retinite por citomegalovírus, infecções por micobactérias generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Todos os sintomas inflamatórios devem ser avaliados e o tratamento deve ser instituído quando necessário. Doenças autoimunes, tais como a doença de Grave, também têm sido relatadas durante a reconstituição imunológica. No entanto, o tempo de aparecimento é mais variável, e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Não foram conduzidos estudos para avaliar os efeitos de **Intelence®** sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Não há evidências de que **Intelence®** altere a capacidade do paciente de dirigir veículos e operar máquinas, no entanto, o perfil de reações adversas medicamentosas de **Intelence®** deve ser levado em consideração.

Gravidez (Categoria B) e Lactação

Gravidez

Não há estudos adequados e bem-controlados com a etravirina em mulheres grávidas. Os estudos em animais não demonstraram evidências de toxicidade ao desenvolvimento ou efeito sobre a função reprodutiva e a fertilidade. **Intelence®** deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Lactação

Não se sabe se a etravirina é excretada no leite humano. Devido ao potencial de transmissão do HIV e ao potencial de eventos adversos nos lactentes, as mães devem ser orientadas a não amamentar se estiverem tomando **Intelence®**.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados do efeito da etravirina sobre a fertilidade em humanos. Em ratos, não houve efeito sobre o acasalamento ou fertilidade no tratamento com **Intelence®**.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que afetam a exposição à etravirina

A etravirina é metabolizada pelo citocromo P450 (CYP)3A, CYP2C9 e CYP2C19, seguida da glicuronidação dos metabólitos pela uridina difosfato glicuronosil transferase (UDPGT). Os medicamentos que induzem a CYP3A, a CYP2C9 ou a CYP2C19 podem aumentar a depuração da etravirina que resulta na redução das concentrações plasmáticas da etravirina. A administração concomitante de **Intelence®** e medicamentos que inibem a CYP3A, a CYP2C9 ou a CYP2C19 podem diminuir a depuração da etravirina e podem resultar em aumento das concentrações plasmáticas da etravirina.

Medicamentos que são afetados pelo uso da etravirina

A etravirina é um indutor fraco da CYP3A. A administração concomitante de **Intelence®** com medicamentos metabolizados principalmente pelo CYP3A pode resultar na redução das concentrações plasmáticas desses medicamentos, o que poderia diminuir ou encurtar os seus efeitos terapêuticos. A etravirina é um inibidor fraco da CYP2C9 e da CYP2C19. A etravirina é também um inibidor fraco da P-glicoproteína, mas não um substrato. A administração concomitante com medicamentos metabolizados principalmente pela CYP2C9 ou pela CYP2C19 ou transportados pela P-glicoproteína pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas desses medicamentos, o que poderia aumentar ou prolongar os seus efeitos terapêuticos ou o perfil de eventos adversos.

As interações conhecidas e teóricas com alguns medicamentos antirretrovirais e não antirretrovirais são apresentadas nas tabelas a seguir.

Tabela de Interação*

As interações entre a etravirina e os medicamentos administrados concomitantemente são apresentadas nas tabelas a seguir (aumento é indicado como “↑”, diminuição como “↓”, inalterado como “↔”, não realizado como “NR”, uma vez por dia como “1x/dia”, uma vez por dia pela manhã como “1x/dia/pela manhã” e duas vezes por dia como “2x/dia”).

Interações Medicamentosas - etravirina administrada concomitantemente a medicamentos antirretrovirais

Medicamento Administrado Concomitantemente	Dose do Medicamento Administrado Concomitantemente (mg)	Medicamento Avaliado	ASC	C _{mín}
Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos (ITRNNs)				
(por exemplo, efavirenz nevirapina, delavirdina, e rilpivirina.)	Não se recomenda a administração concomitante de Intelence® com outros ITRNNs.			
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRNs)				
didanosina	400 mg 1x/dia	didanosina etravirina	↔ ↔	NR ↔
	A combinação de Intelence® com a didanosina pode ser usada sem ajustes da dose. Como a didanosina é administrada com o estômago vazio, deve ser administrada uma hora antes ou duas horas depois de Intelence® (que deve ser administrado após uma refeição).			
fumarato de tenofovirdesoproxila	300 mg 1x/dia	tenofovir etravirina	↔ ↓ 19%	↑ 19% ↓ 18%
	A combinação de Intelence® com o fumarato de tenofovir desoproxila pode ser usada sem ajustes de dose.			
Outros ITRNs	Com base na via de eliminação principalmente renal para os outros INTRs (p. ex., abacavir, entricitabina, lamivudina, estavudina e zidovudina), não estão previstas interações medicamentosas entre esses medicamentos e o Intelence® .			

Inibidores da Protease (IPs) do HIV — sem efeito potencializador (ou seja, sem a administração concomitante do ritonavir em dose baixa)

atazanavir, sem ritonavir em dose baixa	400 mg 1x/dia	atazanavir etravirina	↓ 17% ↑ 50%	↓ 47% ↑ 58%
	Não se recomenda a administração concomitante do atazanavir sem ritonavir em dose baixa e de Intelence® .			
ritonavir	O uso concomitante de Intelence® com o ritonavir em dose total (600 mg 2x/dia) pode causar redução significativa da concentração plasmática da etravirina. Isso pode resultar em perda do efeito terapêutico de Intelence® . Não se recomenda a administração concomitante do ritonavir em dose total (600 mg 2x/dia) com Intelence® .			
nelfinavir	O uso concomitante de Intelence® com o nelfinavir pode causar aumento das concentrações plasmáticas do nelfinavir.			
fosamprenavir, sem ritonavir em dose baixa	O uso concomitante de Intelence® com o fosamprenavir sem reforço pode provocar o aumento das concentrações plasmáticas do amprenavir.			
Outros IPs, sem ritonavir em dose baixa	Não se recomenda a administração concomitante de Intelence® com outros IPs sem ritonavir em dose baixa (incluindo o indinavir e o saquinavir).			

Inibidores da Protease (IPs) do HIV — com efeito potencializador (com ritonavir em dose baixa)

tipranavir/ritonavir	500/200 mg 2x/dia	tipranavir etravirina	↑ 18% ↓ 76%	↑ 24% ↓ 82%
	Não se recomenda a administração concomitante de tipranavir/ritonavir com Intelence® .			
fosamprenavir/ritonavir	700/100 mg 2x/dia	amprenavir etravirina	↑ 69% ↔	↑ 77% ↔
	O amprenavir e fosamprenavir/ritonavir podem necessitar de ajuste da dose quando administrados concomitantemente ao Intelence® .			
atazanavir/ritonavir	300/100 mg 1x/dia	atazanavir etravirina	↓ 14% ↑ 30%	↓ 38% ↑ 26%
	A combinação de Intelence® com atazanavir/ritonavir pode ser usada sem ajustes da dose.			
darunavir/ritonavir	600/100 mg 2x/dia	darunavir etravirina	↔ ↓ 37%	↔ ↓ 49%
	A combinação de Intelence® com darunavir/ritonavir pode ser usada sem ajustes da dose.			
lopinavir/ritonavir (cápsula gelatinosa mole)	400/100 mg 2x/dia	lopinavir etravirina	↓ 20% ↑ 17%	↓ 8% ↑ 23%
	A combinação de Intelence® com lopinavir/ritonavir (cápsula gelatinosa mole) pode ser usada sem ajustes da dose.			
lopinavir/ritonavir (comprimido revestido)	400/100 mg 2x/dia	lopinavir etravirina	↔ ↓ 35 %	↓ 20% ↓ 45%
	A combinação de Intelence® com lopinavir/ritonavir (comprimido revestido) pode ser usada sem ajustes da dose.			
saquinavir/ritonavir (cápsula gelatinosa)	1.000/100 mg 2x/dia	saquinavir etravirina	↔ ↓ 33%	↓ 20% ↓ 29%

mole)	A combinação de Intelence® com saquinavir/ritonavir pode ser usada sem ajustes de dose.			
Dupla de Inibidores da Protease do HIV – com efeito potencializador				
lopinavir/saquinavir/ritonavir	400/800-1.000/100 mg 2x/dia	lopinavir saquinavir etravirina	↓ 18% ↓ 13% ↔	↓ 24% ↓ 13% ↔
	A combinação de Intelence® com lopinavir/saquinavir/ritonavir pode ser usada sem ajustes de dose.			
Antagonistas CCR5				
maraviroque	300 mg 2x/dia	maraviroque etravirina	↓ 53% ↔	↓ 39% ↔
	A administração concomitante de Intelence® com maraviroque pode causar uma significativa diminuição na concentração plasmática de maraviroque. Quando Intelence® é administrado concomitantemente com maraviroque , na ausência de um potente inibidor CYP3A, a dose recomendada de maraviroque é 600 mg 2x/dia. Nenhum ajuste de dose de Intelence® é necessário.			
maraviroque/ darunavir/ ritonavir	150/600/100 mg 2x/dia	maraviroque etravirina	3,1 vezes* ↔	5,3 vezes* ↔
	Quando Intelence® é administrado concomitantemente com maraviroque na presença de um potente inibidor CYP3A (por exemplo: IP com efeito potencializador) deve-se recorrer às informações de prescrição do maraviroque para determinar a sua dose recomendada, considerando Intelence® como um induzor CYP3A (como efavirenz). Nenhum ajuste de dose de Intelence® é necessário. * comparado com maraviroque 150 mg 2x/dia			
Inibidores de Fusão				
enfuvirtida	90 mg 2x/dia	enfuvirtida etravirina*	NR ↔	NR ↔
	Não está prevista nenhuma interação para o Intelence® ou a enfuvirtida quando administrados concomitantemente. * com base na análise de farmacocinética populacional			
Inibidores da Transferência de Fita da Integrase				
dolutegravir	50 mg 1x/dia	dolutegravir etravirina	↓ 71% ↔	↓ 88% ↔
dolutegravir/darunavir /ritonavir	50mg 1x/dia+600/100 mg 2x/dia	dolutegravir etravirina	↓ 25% ↔	↓ 37% ↔
dolutegravir/lopinavir/r itonavir	50mg 1x/dia+400/100 mg 2x/dia	dolutegravir etravirina	↔ ↔	↑ 28% ↔
	Etravirina reduz significativamente as concentrações plasmáticas de dolutegravir. Usando comparações de estudos cruzados com dados históricos de farmacocinética para etravirina, dolutegravir pareceu não afetar a farmacocinética da etravirina. O efeito da etravirina nas concentrações plasmáticas de dolutegravir foi mitigado pela coadministração de darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir e é esperado que seja mitigado por atazanavir/ritonavir. Dolutegravir só deve ser usado com Intelence® quando coadministrado com atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir.			
elvitegravir/ritonavir	150/100 mg 1x/dia	elvitegravir ritonavir etravirina	↔ ↔ ↔	NR NR NR
	A combinação de Intelence® com elvitegravir/ritonavir pode ser usada sem ajustes de dose.			

raltegravir	400 mg 2x/dia	raltegravir etravirina	↓ 10% ↔	↓ 34% ↔
	A combinação de Intelence® com o raltegravir pode ser usada sem ajustes de dose.			

Interações Medicamentosas - etravirina administrada concomitantemente a medicamentos não antirretrovirais

Medicamento Administrado Concomitantemente	Dose do Medicamento Administrado Concomitantemente (mg)	Medicamento Avaliado	ASC	C _{min}
Antiarrítmicos				
digoxina	0,5 mg dose única	digoxina etravirina	18% ↔	NR ↔
A combinação de Intelence® com digoxina pode ser usada sem ajuste de dose. É recomendado que os níveis de digoxina sejam monitorados quando a digoxina é combinada com Intelence® .				
amiodarona bepridil disopiramida flecainida lidocaína (sistêmica) mexiletina propafenona quinidina		As concentrações desses antiarrítmicos podem ser diminuídas quando eles são administrados concomitantemente ao Intelence® . Justifica-se ter cautela e recomenda-se monitorar a concentração terapêutica, se disponível, dos antiarrítmicos quando eles forem administrados concomitantemente ao Intelence® .		
Anticoagulantes				
varfarina		As concentrações da varfarina podem ser afetadas quando administrada concomitantemente ao Intelence® . Recomenda-se que o índice de normalização internacional (INR) do tempo de protrombina seja monitorado quando a varfarina é combinada ao Intelence® .		
Anticonvulsivantes				
carbamazepina fenobarbital fenitoína		A carbamazepina, o fenobarbital e a fenitoína são induidores das enzimas do CYP450. Intelence® não deve ser usado em combinação a carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína, pois a administração concomitante pode causar reduções significativas das concentrações plasmáticas da etravirina. Isso pode resultar em perda do efeito terapêutico do Intelence® .		
Antifúngicos				
fluconazol	200 mg 1x/dia/pela manhã	fluconazol etravirina	↔ ↑ 86%	↔ ↑ 109%
A incidência de eventos adversos foi similar em pacientes que receberam fluconazol e Intelence® ou placebo, em estudos clínicos de Fase III. A combinação de Intelence® com fluconazol pode ser usada sem ajustes de dose.				
voriconazol	200 mg 2x/dia	voriconazol etravirina	↑ 14%	↑ 23%
A combinação de Intelence® com voriconazol pode ser usada sem ajustes de dose.				

itraconazol	O posaconazol, um potente inibidor da CYP3A, pode aumentar as concentrações plasmáticas de etravirina. O itraconazol e o cetoconazol são inibidores potentes e, também, substratos da CYP3A. O uso sistêmico concomitante do itraconazol ou do cetoconazol e de Intelence® pode aumentar as concentrações plasmáticas de etravirina. Simultaneamente, as concentrações plasmáticas do itraconazol ou do cetoconazol podem ser reduzidas pelo Intelence® . A combinação de Intelence® com esses antifúngicos pode ser usada sem ajustes de dose.		
Anti-infecciosos			
azitromicina	Com base na via de eliminação renal da azitromicina, não é de se esperar nenhuma interação medicamentosa entre a azitromicina e Intelence® .		
claritromicina	500 mg 2x/dia claritromicina 14-hidróxi-claritromicina etravirina	↓ 39% ↑ 21% ↑ 42%	↓ 53% ↔ ↑ 46%
	A exposição à claritromicina foi diminuída pela etravirina, no entanto, as concentrações do metabólito ativo, 14-hidróxi-claritromicina, foram aumentadas. Como a 14-hidróxi-claritromicina tem reduzida atividade contra o complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), a resposta geral contra esse patógeno pode ser alterada; portanto, alternativas à claritromicina, por exemplo, a azitromicina, devem ser consideradas para o tratamento de MAC.		
Antimaláricos			
artemisia/lumefantrina	80/480 mg, 6 doses em 0, 8, 24, 36, 48, e 60 horas artemisia di-hidroartemisia lumefantrina etravirina	↓ 38% ↓ 15% ↓ 13% ↔	↓ 18% ↓ 17% ↔ ↔
	Nenhum ajuste de dose é necessário para Intelence® . Recomenda-se cautela na administração concomitante de Intelence® e artemisia/lumefantrina uma vez que é desconhecida se a diminuição na exposição à artemisia ou ao seu metabólito ativo, di-hidroartemisia, poderia resultar em diminuição da eficácia antimalária.		
Antimicobactérias			
rifampicina	A rifampicina e a rifapentina são indutores potentes das enzimas do CYP450.		
rifapentina	Intelence® não deve ser usado em combinação à rifampicina ou à rifapentina, pois a administração concomitante pode causar reduções significativas das concentrações plasmáticas da etravirina. Isso pode resultar em perda do efeito terapêutico de Intelence® .		
rifabutina	300 mg 1x/dia rifabutina 25-O- desacetilrifabutina etravirina	↓ 17% ↓ 17% ↓ 37%	↓ 24% ↓ 22% ↓ 35%
	Se Intelence® for coadministrado com os inibidores de protease potencializados (IP boosted) como darunavir, lopinavir ou saquinavir; então a combinação com rifabutina deve ser empregada com cautela, devido ao potencial para reduções significativas de exposição à etravirina.		
	Quando Intelence® é coadministrado com rifabutina e um inibidor de protease potencializado (IP efeito potencializador), recomenda-se que a dose de rifabutina seja determinada considerando as informações de prescrição (bula) do IP efeito potencializador utilizado.		
Benzodiazepínicos			

diazepam	O uso concomitante de Intelence® com diazepam pode aumentar as concentrações plasmáticas do diazepam.							
Corticosteróides								
dexametasona (sistêmica)	A dexametasona sistêmica induz a CYP3A e pode diminuir as concentrações plasmáticas da etravirina. Isso pode resultar em perda do efeito terapêutico de Intelence® . A dexametasona sistêmica deve ser usada com cautela ou alternativas devem ser consideradas, particularmente para uso a longo prazo.							
Contraceptivos à Base de Estrogênio								
etinilestradiol	0,035 mg 1x/dia	etinilestradiol	↑ 22%	↔				
noretindrona	1 mg 1x/dia	noretindrona	↔	↓ 22%				
		etravirina	↔	↔				
A combinação de contraceptivos à base de estrogênio e/ou progesterona com Intelence® pode ser usada sem ajuste de dose.								
Antivirais de ação direta para o Vírus da Hepatite C (HCV)								
boceprevir	800 mg 3x/dia	boceprevir	↑ 10%	↓ 12%				
		etravirina	↓ 23%	↓ 29%				
A coadministração de Intelence® e boceprevir pode ser realizada sem ajustes de dose.								
Recomenda-se cautela se Intelence® for coadministrado com boceprevir e outro medicamento que potencialmente reduz as concentrações plasmáticas de etravirina. É recomendado um monitoramento cuidadoso da resposta virológica para HIV e HCV. Por favor, consulte as informações dos medicamentos associados.								
ribavirina	Com base na via de eliminação renal da ribavirina, não é de se esperar nenhuma interação medicamentosa entre a ribavirina e Intelence® .							
telaprevir	750 mg a cada 8h	telaprevir	↓ 16%	↓ 25%				
		etravirina	↔	↔				
A combinação de Intelence® e telaprevir pode ser utilizada sem ajustes de dose.								
Fitoterápicos								
erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>)	Intelence® não deve ser usado concomitantemente a produtos que contêm erva de São João porque a administração concomitante pode causar reduções significativas na concentração plasmática da etravirina. Isso pode resultar em perda do efeito terapêutico do Intelence® .							
Inibidores da HMG Co-A Redutase								
atorvastatina	40 mg 1x/dia	atorvastatina	↓ 37%	NR				
		2-hidróxi-atorvastatina	↑ 27%	NR				
		etravirina	↔	↔				
Pode ser necessário ajustar a dose da atorvastatina para individualizar a resposta clínica no uso combinado com Intelence® .								
fluvastatina	Não é de se esperar uma interação entre a fluvastatina e Intelence® .							
lovastatina								
pitavastatina								
pravastatina								
rosuvastatina								
sinvastatina								
A lovastatina, a rosuvastatina e a sinvastatina são substratos da CYP3A e a administração concomitante com Intelence® pode resultar em concentrações plasmáticas mais baixas do inibidor da HMG Co-A redutase. A fluvastatina, a rosuvastatina e, em menor extensão, a pitavastatina são metabolizadas pela CYP2C9 e a administração concomitante com Intelence® pode resultar em concentrações plasmáticas mais altas do inibidor da HMG Co-A redutase. Podem ser necessários ajustes da dose desses inibidores da HMG Co-A redutase.								
Antagonistas do Receptor H₂								
ranitidina	150 mg 2x/dia	etravirina	↓ 14%	NR				
Intelence® pode ser administrado concomitantemente a antagonistas do receptor H ₂ sem ajustes da dose.								

Imunossupressores

ciclosporina	A administração concomitante com imunossupressores sistêmicos deve ser feita
sirolimo	com cautela porque as concentrações plasmáticas da ciclosporina, do sirolimo ou do
tacrolimo	tacrolimo podem ser afetadas na administração concomitante com Intelence® .

Analgésicos Narcóticos

metadona	dose individual entre 60 e 130 mg/dia	R(-) metadona S(+) metadona etravirina	↔ ↔ ↔	↔ ↔ ↔
----------	--	--	-------------	-------------

Não foram necessárias alterações na dose da metadona com base no estado clínico durante ou após o período da administração concomitante de **Intelence®**.

Inibidores da fosfodiesterase, tipo 5 (PDE-5)

sildenafil	50 mg, dose única	sildenafil	↓ 57%	NR
vardenafila		N-desmetil-sildenafil	↓ 41%	NR

O uso concomitante dos inibidores da PDE-5 com **Intelence®** pode exigir o ajuste da dose do inibidor da PDE-5 para atingir o efeito clínico desejado.

Inibidores da Agregação Plaquetária

clopidogrel	A ativação do clopidogrel em seu metabólito ativo pode ser diminuída quando clopidogrel é coadministrado com Intelence® . Alternativas ao clopidogrel devem ser consideradas.
-------------	--

Inibidores da Bomba de Próton

omeprazol	40 mg 1x/dia	etravirina	↑ 41%	NR
Intelence® pode ser administrado concomitantemente a inibidores da bomba de próton sem ajustes da dose.				

Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRRs)

paroxetina	20 mg 1x/dia	paroxetina etravirina	↔ ↔	↓ 13% ↔
------------	--------------	--------------------------	--------	------------

Intelence® pode ser administrado concomitantemente à paroxetina sem ajustes de dose.

* Nos estudos de interação medicamentosa, foram usadas diferentes formulações e/ou doses de **Intelence®** que resultaram em exposições semelhantes e, portanto, interações relevantes para uma formulação são relevantes para a outra.

Interações com álcool

A interação entre etravirina e álcool não foi avaliada. Não é esperado que a etravirina afete as enzimas envolvidas no metabolismo do álcool (por exemplo, CYP2E1, álcool desidrogenase ou acetaldeído desidrogenase) ou altere suas propriedades farmacodinâmicas. Não é esperado que o álcool afete a farmacocinética da etravirina.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve o frasco de **Intelence®** em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Armazenar os comprimidos no frasco original. Manter o frasco hermeticamente fechado para proteger o produto da umidade. Não remover os sachês de dessecante.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 60 dias.

Aspecto Físico

Intelence® 100 mg: Os comprimidos são ovais e brancos a quase brancos.

Intelence® 25 mg: Os comprimidos são ovais e brancos a quase brancos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Intelence® deve sempre ser administrado em combinação com outros medicamentos antirretrovirais.

Adultos: a dose recomendada da **Intelence®** é de 200 mg (dois comprimidos de 100 mg) administrados por via oral duas vezes por dia (2x/dia), após uma refeição.

Crianças (menos de 12 anos) e adolescentes (12 a 17 anos): não se recomenda o tratamento com **Intelence®** em crianças e adolescentes. A segurança e a eficácia de **Intelence®** nessas populações ainda estão em estudo.

Idosos: estão disponíveis informações limitadas nessa população.

Insuficiência hepática: não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (pontuação A ou B de Child-Pugh). A farmacocinética de **Intelence®** ainda não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (pontuação C de Child-Pugh).

Insuficiência renal: não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal.

Se o paciente esquecer tomar a dose de **Intelence®** em até 6 horas do horário que geralmente deveria ter sido tomada, o paciente deve ser aconselhado a tomar **Intelence®** após uma refeição assim que possível e, depois, tomar a dose seguinte de **Intelence®** no horário regular programado. Se esquecer de tomar a dose da **Intelence®** mais de 6 horas depois do horário que geralmente deveria ter sido tomada, o paciente deve ser aconselhado a não tomar a dose esquecida e simplesmente voltar ao esquema de administração usual.

Os pacientes devem ser informados para engolir os comprimidos inteiros com um líquido, como água. Os pacientes incapazes de engolir os comprimidos de **Intelence®** inteiros podem dissolvê-los em um copo de água. Uma vez que os comprimidos são dissolvidos, os pacientes devem agitar bem o conteúdo e bebê-lo imediatamente. Deve-se adicionar água ao copo várias vezes, e logo após, deve-se ingerir todo o conteúdo para assegurar que toda a dose seja consumida.

O uso de bebidas carbonatadas (por exemplo, refrigerantes) ou aquecidas (>40°C) deve ser evitado.

REAÇÕES ADVERSAS

Reações Adversas ocorridas durante Estudos Clínicos em adultos.

A avaliação de segurança baseia-se em todos os dados de 1.203 pacientes nos estudos DUET-1 e DUET-2, que são estudos de Fase III controlados por placebo em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 com experiência no tratamento antirretroviral, em que 599 deles receberam **Intelence®** (200 mg 2x/dia). Nesses estudos agrupados, a exposição mediana ao tratamento nos pacientes dos grupos **Intelence®** e placebo foi de 52,3 e 51,0 semanas, respectivamente.

As reações adversas a medicamentos relatadas ($\geq 5\%$) com maior frequência de gravidade de no mínimo Grau 2 foram erupção cutânea (10,0% no grupo **Intelence®** e 3,5% no grupo placebo), diarreia (7,0% no grupo **Intelence®** e 11,3% no grupo placebo), hipertrigliceridemia (6,3% no grupo de **Intelence®** e 4,3% no grupo placebo) e náusea (5,2% no grupo **Intelence®** e 4,8% no grupo placebo) (vide tabela a seguir).

A maioria das reações adversas medicamentosas relatadas durante o tratamento com **Intelence®** foram de Graus 1 a 2. Foram relatadas reações adversas medicamentosas de Grau 3 ou 4 em 22,2% e 17,2% dos pacientes tratados com **Intelence®** e placebo, respectivamente. As reações adversas medicamentosas de Grau 3 ou 4 mais frequentemente relatadas foram hipertrigliceridemia (4,2% no grupo **Intelence®** e 2,3% no grupo

placebo), hipercolesterolemia (2,2% no grupo **Intelence®** e 2,3% no grupo placebo), falência renal (2,0% no grupo **Intelence®** e 1,2% no grupo placebo) e anemia (1,7% no grupo **Intelence®** e 1,3% no grupo placebo). Para anormalidades clínico-laboratoriais ocorridas durante o tratamento (Grau 3 ou 4) relatadas em ≥ 2% dos pacientes tratados com **Intelence®**, vide tabela “Anormalidades Laboratoriais Ocorridas Durante o Tratamento”. Todas as outras reações adversas medicamentosas de Graus 3 e/ou 4 foram relatadas em menos de 1,5% dos pacientes tratados com **Intelence®**. 5,2% dos pacientes no grupo **Intelence®** descontinuaram o tratamento devido a reações adversas medicamentosas em comparação a 2,6% dos pacientes no grupo placebo. A reação adversa mais comum que resultou em descontinuação foi erupção cutânea (2,2% no grupo **Intelence®** versus 0% no grupo placebo).

Erupção cutânea foi mais frequentemente de graus leve a moderado, geralmente macular a maculopapular ou eritematosa, ocorrendo principalmente na segunda semana de tratamento não sendo frequente após a quarta semana. A erupção cutânea foi na maioria das vezes autolimitante e, em geral, apresentou resolução espontânea em 1-2 semanas de tratamento contínuo. A incidência de erupção cutânea foi maior em mulheres que em homens no grupo **Intelence®** nos estudos DUET (erupção cutânea Grau ≥ 2 foi relatada em 9/60 [15,0%] mulheres versus 51/539 [9,5%] homens; descontinuação de tratamento devido à erupção cutânea foram relatadas em 3/60 [5,0%] mulheres versus 10/539 [1,9%] homens). Nos pacientes com história de erupção cutânea relacionada aos ITRNN, não houve aumento do risco aparente de desenvolvimento de erupção cutânea relacionada ao **Intelence®** em comparação aos pacientes sem história de erupção cutânea relacionada aos ITRNNs.

As reações adversas medicamentosas de intensidade moderada ou maior (Grau ≥ 2) e relatadas em ≥ 1% dos pacientes tratados com **Intelence®** estão resumidas na tabela a seguir. As reações adversas medicamentosas são apresentadas por classe de sistema/órgão (SOC) e frequência. As anormalidades laboratoriais consideradas reações adversas medicamentosas foram incluídas em uma tabela a seguir (vide Anormalidades Laboratoriais de Graus 3 a 4 Ocorridas Durante o Tratamento Relatadas em ≥ 2% dos Pacientes).

Reações adversas medicamentosas de intensidade moderada ou maior (Grau ≥ 2) e relatadas em ≥ 1% dos pacientes tratados com Intelence®		
Estudos DUET-1 e DUET-2		
Classe de Sistema/Órgão (SOC)	Intelence® + EB N=599	Placebo + EB N=604
Reação Adversa Medicamentosa		
Distúrbios cardíacos		
Infarto do miocárdio	1,3%	0,3%
Distúrbios no sangue e no sistema linfático		
Anemia	4,0%	3,8%
Trombocitopenia	1,3%	1,5%
Distúrbios do sistema nervoso		
Neuropatia periférica	3,8%	2,0%
Cefaleia	3,0%	4,5%
Distúrbios gastrintestinais		
Diarreia	7,0%	11,3%
Náusea	5,2%	4,8%
Dor abdominal	3,5%	3,1%
Vômitos	2,8%	2,8%
Doença do refluxo gastroesofágico	1,8%	1,0%
Flatulência	1,5%	1,0%
Gastrite	1,5%	1,0%
Distúrbios renais e urinários		
Insuficiência renal	2,7%	2,0%
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Erupção cutânea	10,0%	3,5%
Lipohipertrofia	1,0%	0,3%
Sudoreses noturnas	1,0%	1,0%
Distúrbios metabólicos e nutricionais		

Hipertrigliceridemia	6,3%	4,3%
Hipercolesterolemia	4,3%	3,6%
Hiperlipidemia	2,5%	1,3%
Hiperglicemias	1,5%	0,7%
Diabetes mellitus	1,3%	0,2%
Distúrbios vasculares		
Hipertensão	3,2%	2,5%
Distúrbios gerais e condições no local da administração		
Fadiga	3,5%	4,6%
Distúrbios psiquiátricos		
Insônia	2,7%	2,8%
Ansiedade	1,7%	2,6%

EB: Esquema de Base

As reações adversas medicamentosas de intensidade moderada ou maior (Grau ≥ 2) ocorridas durante o tratamento em menos de 1% dos pacientes que receberam Intelence® foram:

- distúrbios cardíacos: angina pectoris, fibrilação atrial;
- distúrbios do sistema nervoso: parestesia, sonolência, convulsão, hipoestesia, amnésia, síncope, distúrbio de atenção, hipersonia, tremor;
- distúrbios oculares: visão turva;
- distúrbios do ouvido e do labirinto: vertigem;
- distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: dispneia de esforço, broncoespasmo;
- distúrbios gastrintestinais: distensão abdominal, pancreatite, constipação, boca seca, hematêmese, vômito, estomatite;
- distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: prurido, hiperhidrose, pele seca, inchaço facial;
- distúrbios metabólicos e nutricionais: anorexia, dislipidemia;
- distúrbios gerais e condições do local da administração: letargia;
- distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade a medicamento, síndrome da reconstituição imunológica;
- distúrbios hepatobiliares: hepatomegalia, hepatite citolítica, esteatose hepática, hepatite;
- distúrbios do sistema reprodutor e nas mamas: ginecomastia;
- transtornos psiquiátricos: distúrbios do sono, sonhos anormais, estado confusional, desorientação, nervosismo, pesadelos.

Outras reações adversas medicamentosas de intensidade no mínimo moderada observadas em outros estudos foram lipodistrofia adquirida, edema angioneurótico, eritema multiforme e AVC hemorrágico, cada uma relatada em mais de 0,5% dos pacientes. Síndrome de Stevens-Johnson (rara; < 0,1%) e necrólise epidérmica tóxica (muito rara; < 0,01%) foram relatadas durante o desenvolvimento clínico com Intelence®.

Anormalidades laboratoriais

As anormalidades clínico-laboratoriais ocorridas durante o tratamento (Grau 3 ou 4), consideradas reações adversas à medicamentos, relatadas em $\geq 2\%$ dos pacientes tratados com Intelence® são apresentadas na tabela a seguir.

Anormalidades Laboratoriais de Graus 3 a 4 relatadas durante o tratamento em $\geq 2\%$ dos pacientes			
Parâmetro Laboratorial Termo Preferido, n (%)	Intervalo de Toxicidade DAIDS	estudos agrupados DUET-1 e DUET-2	
		Intelence® + EB N=599	Placebo + EB N=604

BIOQUÍMICA GERAL			
Amilase Pancreática			
Grau 3	> 2-5 x LSN	53 (8,9)	57 (9,4)
Grau 4	> 5 x LSN	44 (7,4) 9 (1,5)	51 (8,4) 6 (1,0)
Creatinina			
Grau 3	> 1,9-3,4 x ULN	12 (2,0)	12 (2,0)
Grau 4	> 3,4 x ULN	12 (2,0) 0 (0)	9 (1,5) 1 (0,2)
Lipase			
Grau 3	> 3-5 x LSN	20 (3,4)	16 (2,6)
Grau 4	> 5 x LSN	12 (2,0) 8 (1,3)	13 (2,2) 3 (0,5)
HEMATOLOGIA GERAL			
Contagem de células sanguíneas brancas			
Grau 3		12 (2,0)	26 (4,3)
Grau 4	1,0-1,499 giga/l 1,000-1,499/mm ³ <1,0 giga/l < 1,000/mm ³	6 (1,0) 6 (1,0)	22 (3,6) 4 (0,7)
CONTAGENS HEMATOLÓGICAS DIFERENCIAIS			
Neutrófilos			
Grau 3	0,5-0,749 giga/L 500-749/mm ³	30(5,1) 21 (3,5)	45 (7,5) 26 (4,3)
Grau 4	< 0,5 giga/L < 500/mm ³	9 (1,5)	19 (3,1)
LIPÍDEOS E GLICOSE			
Colesterol total			
Grau 3	> 7,77 mmol/l > 300 mg/dl	48 (8,1) 48(8,1)	32 (5,3) 32 (5,3)
Lipoproteína de baixa densidade			
Grau 3	> 4,9 mmol/l > 190 mg/dl	42 (7,2) 42 (7,2)	39 (6,6) 39 (6,6)
Triglicerídeos			
Grau 3	8,49-13,56 mmol/l 751 - 1200 mg/dl	55 (9,2) 34(5,7)	35 (5,8) 24 (4,0)
Grau 4	> 13,56 mmol/l > 1200 mg/dl	21 (3,5)	11 (1,8)
Níveis Elevados de Glicose			
Grau 3	13,89-27,75 mmol/l 251-500 mg/dl	21 (3,5) 21 (3,5)	14 (2,3) 13 (2,2)
Grau 4	> 27,75 mmol/l > 500 mg/dl	0 (0)	1 (0,2)
PARÂMETROS HEPÁTICOS			
Alanina aminotransferase			
Grau 3	5,1-10 x LSN	22 (3,7) 16 (2,7)	12 (2,0) 10 (1,7)
Grau 4	> 10 x LSN	6 (1,0)	2 (0,3)
Aspartato aminotransferase			
Grau 3	5,1-10 x LSN	19 (3,2) 16 (2,7)	12 (2,0) 10 (1,7)
Grau 4	> 10 x LSN	3 (0,5)	2 (0,3)

LSN=Limite Superior da Normalidade

EB= esquema de base

Lipodistrofia

A terapia antirretroviral combinada é associada à redistribuição da gordura corpórea (lipodistrofia) nos pacientes infectados pelo HIV, incluindo perda da gordura subcutânea periférica e facial, aumento da gordura intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acúmulo de gordura dorso-cervical (giba).

Síndrome de Reconstituição Imunológica

Nos pacientes infectados pelo HIV com deficiência imunológica grave na ocasião do início da terapia antirretroviral combinada, pode ocorrer reação inflamatória às infecções oportunistas assintomáticas ou residuais (síndrome de reconstituição imunológica). Doenças autoimunes, tais como a doença de Grave, também têm sido relatadas no contexto da Síndrome de Reconstituição Imunológica.

Informações adicionais sobre as populações especiais

Pacientes coinfetados pelo vírus da hepatite B e/ou da hepatite C

Entre os pacientes coinfetados (n = 139) nas análises agrupadas para DUET-1 e DUET-2, ocorreu o desenvolvimento de elevações de Grau 3 ou 4 da AST em 9,7% dos 72 pacientes do grupo **Intelence®** e 6,0% dos 67 do grupo placebo e elevações de Grau 3 ou 4 da ALT em 11,1% dos pacientes do grupo **Intelence®** e 7,5% dos pacientes do grupo placebo. Entre os pacientes coinfetados, 1,4% dos tratados com **Intelence®** e 3,0% no grupo placebo descontinuaram devido a distúrbios do sistema hepático ou biliar. A monitoração clínica padrão dos pacientes com hepatite crônica é considerada adequada.

Reações Adversas ocorridas durante a experiência Pós-comercialização com Intelence®:

- Distúrbios do Sistema Imune:
Reações de hipersensibilidade, incluindo DRESS (erupção cutânea ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos) foram relatadas e caracterizadas por erupção cutânea, sintomas constitucionais e, menos frequentemente, disfunções orgânicas , incluindo falência hepática.
- Distúrbios do Tecido Conectivo e Musculoesquelético:
Rabdomiólise.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Não há antídoto específico para a superdose de **Intelence®**. O conhecimento de superdosagem com **Intelence®** em humanos é limitada. O tratamento da superdose de **Intelence®** consiste de condutas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. Se indicada, deve-se forçar a eliminação da substância ativa não absorvida por vômitos ou lavagem gástrica. A administração de carvão ativado também pode ser utilizada para auxiliar na remoção do princípio ativo não absorvido. Como a etravirina apresenta alta taxa de ligação a proteínas, é improvável que a diálise resulte na remoção significativa da substância ativa.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

**DIZERES LEGAIS**

MS- 1.1236.3391

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207 – São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen-Cilag SpA.

Borgo San Michele – Latina – Itália

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos - SP

CNPJ. 51.780.468/0002-68

® Marca Registrada

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br (logo)

Venda sob prescrição médica.**Só pode ser vendido com retenção da receita.****Atenção: o uso incorreto causa resistência do vírus da AIDS e falha no tratamento.**

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/03/2014	-	10451 MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO; “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”	VPS	Frasco com 120 comprimidos de 100 mg de etavirina
06/02/2014	0092829141	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	“INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”	VPS	Frasco com 120 comprimidos de 100 mg de etavirina