

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EDURANT 25 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene hidrocloreto de rilpivirina equivalente a 25 mg de rilpivirina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 56 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película de color blanco a blanquecino, redondo, biconvexo con un diámetro de 6,4 mm, grabado en un lado del comprimido con la inscripción "TMC" y "25" en el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

EDURANT, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos y pediátricos de al menos 25 kg de peso y que no presenten mutaciones conocidas asociadas con resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN), y con una carga viral $\leq 100\ 000$ copias/ml de ARN del VIH-1 (ver secciones 4.4 y 5.1).

Se debe usar una prueba de resistencias genotípicas como guía para la utilización de EDURANT (ver secciones 4.4 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

La dosis recomendada de EDURANT en pacientes adultos y pediátricos de al menos 25 kg de peso es de **un** comprimido de 25 mg una vez al día. EDURANT **se debe tomar con una comida** (ver sección 5.2).

Comprimidos dispersables

EDURANT también está disponible en forma de comprimidos dispersables de 2,5 mg para pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años de edad con un peso de al menos 14 kg e inferior a 25 kg. La dosis recomendada de EDURANT en estos pacientes pediátricos depende del peso corporal. Se ha observado que la biodisponibilidad de 1 comprimido recubierto con película de 25 mg es distinta de la de 10 comprimidos dispersables de 2,5 mg, por lo que no son intercambiables.

Ajuste de dosis

En los pacientes que tomen de forma conjunta rifabutin, se debe aumentar la dosis de EDURANT a 50 mg una vez al día (dos comprimidos de 25 mg). Cuando la administración concomitante con rifabutin se interrumpa, la dosis de EDURANT se debe reducir a 25 mg una vez al día (ver sección 4.5).

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis de EDURANT dentro de las 12 horas desde la hora habitual de la toma, debe tomar el medicamento con una comida lo antes posible y reanudar la pauta posológica habitual. Si el paciente olvida tomar una dosis de EDURANT y ya han transcurrido más de 12 horas desde la hora habitual de la toma, no debe tomar la dosis omitida, sino reanudar la pauta posológica habitual.

Si un paciente vomita dentro de las 4 horas desde la toma del medicamento, debe tomar otro comprimido de EDURANT con una comida. Si un paciente vomita pasadas más de 4 horas después de la toma del medicamento, no es necesario que el paciente tome otra dosis de EDURANT hasta la próxima dosis establecida.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

La información sobre el uso de EDURANT en pacientes mayores de 65 años es limitada. No es necesario ajustar la dosis de EDURANT en la población de edad avanzada (ver sección 5.2). EDURANT se debe usar con precaución en esta población.

Insuficiencia renal

EDURANT ha sido principalmente estudiado en pacientes con función renal normal. No es necesario ajustar la dosis de rilpivirina en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Rilpivirina se debe utilizar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal. La combinación de rilpivirina con un inhibidor potente del CYP3A (por ejemplo, un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado con ritonavir) únicamente se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal si el beneficio supera el riesgo (ver sección 5.2).

El tratamiento con rilpivirina resultó en un precoz y pequeño aumento de la media de los niveles de creatinina sérica, la cual permaneció estable a lo largo del tiempo y no se consideró clínicamente relevante (ver sección 4.8).

Insuficiencia hepática

La información sobre el uso de EDURANT en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A o B de Child-Pugh) es limitada. No es necesario ajustar la dosis de EDURANT en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. EDURANT se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado EDURANT en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por lo tanto, no se recomienda utilizar EDURANT en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de EDURANT en niños menores de 2 años o con un peso inferior a 14 kg. No se dispone de datos.

Embarazo

Durante el embarazo, se observaron exposiciones inferiores de rilpivirina, por lo tanto, se debe monitorizar la carga viral continuamente. Como alternativa, se podría considerar cambiar a otro régimen de tratamiento antirretroviral (TAR) (ver las secciones 4.4, 4.6, 5.1 y 5.2).

Forma de administración

EDURANT se debe tomar por vía oral, una vez al día **con una comida** (ver sección 5.2). Se recomienda que el comprimido recubierto con película se trague entero con agua y no se mastique ni triture.

4.3 Contraindicaciones

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

EDURANT no se debe administrar conjuntamente con los siguientes medicamentos, dado que se pueden producir descensos significativos de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido a la inducción enzimática del CYP3A o del aumento del pH gástrico), lo que puede causar la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT (ver sección 4.5):

- los antiepilépticos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína
- los antimicobacterianos rifampicina y rifapentina
- inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol
- el glucocorticoide sistémico dexametasona, excepto como tratamiento de dosis única
- Hierba de San Juan o Hipérico (*Hypericum perforatum*).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fracaso virológico y desarrollo de resistencia

No se ha evaluado EDURANT en pacientes con fracaso virológico previo a cualquier otro tratamiento antirretroviral. El listado de mutaciones de resistencia asociadas a rilpivirina descrito en la sección 5.1 sólo debe guiar el uso de EDURANT en el tratamiento de los pacientes *naïve*.

En el análisis conjunto de eficacia de los ensayos fase 3 TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE) en adultos a las 96 semanas, los pacientes tratados con rilpivirina que presentaban al inicio del estudio una carga viral > 100 000 copias/ml tuvieron un mayor riesgo de fracaso virológico (18,2 % con rilpivirina frente a 7,9 % con efavirenz) en comparación con los pacientes que partían de una carga viral basal ≤ 100 000 copias/ml (5,7 % con rilpivirina frente a 3,6 % del grupo de efavirenz). El mayor riesgo de fracaso virológico en los pacientes del grupo de rilpivirina fue observado en las primeras 48 semanas de estos ensayos (ver sección 5.1). Los pacientes con una carga viral basal > 100 000 copias/ml que experimentaron fracaso virológico mostraron una frecuencia más elevada de aparición de resistencias a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN). El desarrollo de resistencia asociada a lamivudina/emtricitabina fue mayor en los pacientes que fracasaron virológicamente a rilpivirina que en los que fracasaron virológicamente a efavirenz (ver sección 5.1).

Los resultados del ensayo TMC278-C213 en adolescentes y pacientes pediátricos en general estuvieron en línea con estos datos. En el ensayo TMC278HTX2002 no se observaron fracasos virológicos (para más información ver sección 5.1).

Solamente los pacientes con probabilidad de presentar una buena adherencia al tratamiento antirretroviral se deben tratar con rilpivirina, dado que una adherencia subóptima puede conducir al desarrollo de resistencia y a la pérdida de opciones de tratamiento futuras.

Al igual que con otros antirretrovirales, la prueba de resistencias debe guiar el uso de rilpivirina (ver sección 5.1).

Efectos cardiovasculares

A dosis supra-terapéuticas (75 y 300 mg una vez al día), rilpivirina se ha asociado con una prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG) (ver secciones 4.5, 4.8 y 5.2).

EDURANT a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no está asociado con un efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QTc. EDURANT se debe usar con precaución cuando se administra conjuntamente con medicamentos con riesgo conocido de *Torsade de pointes*.

Síndrome de reconstitución 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 reconstitución 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).

Embarazo

EDURANT se debe utilizar durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo. Se observaron exposiciones inferiores de rilpivirina al tomar 25 mg de rilpivirina una vez al día durante el embarazo. En los estudios fase 3, la menor exposición de rilpivirina, similar a la observada durante el embarazo, se asocia con un aumento del riesgo de fracaso virológico, por lo tanto, se debe monitorizar la carga viral estrechamente (ver secciones 4.6, 5.1 y 5.2). Como alternativa, se podría considerar el cambio a otro régimen de tratamiento antirretroviral (TAR).

Información importante sobre algunos componentes de EDURANT

EDURANT contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa 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 rilpivirina

Rilpivirina es metabolizada principalmente a través de las enzimas CYP3A del citocromo P450. Los medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A pueden afectar a la eliminación de rilpivirina (ver sección 5.2). Se ha observado que la administración conjunta de rilpivirina y medicamentos que inducen el CYP3A disminuye las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que podría reducir el efecto terapéutico de rilpivirina.

Se ha observado que la administración conjunta de rilpivirina y medicamentos que inhiben el CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

La administración conjunta de rilpivirina y medicamentos que elevan el pH gástrico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que podría reducir el efecto terapéutico de EDURANT.

Medicamentos afectados por el uso de rilpivirina

No es probable que rilpivirina a la dosis recomendada tenga un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de los medicamentos metabolizados por las enzimas del CYP.

Rilpivirina inhibe la glicoproteína-P *in vitro* (CI₅₀ es 9,2 µM). En un ensayo clínico, se observó que rilpivirina no afectó significativamente en la farmacocinética de digoxina. Sin embargo, no se puede descartar completamente la posibilidad de que rilpivirina pueda aumentar la exposición a otros medicamentos que son transportados por la glicoproteína-P que sean más sensibles a la inhibición de la glicoproteína-P intestinal, como por ejemplo, dabigatrán etexilato.

Rilpivirina, *in vitro*, es un inhibidor del transportador MATE-2K con un $CI_{50} < 2,7$ nM. Se desconocen actualmente las implicaciones clínicas de este resultado.

En la Tabla 1 se enumeran las interacciones conocidas y teóricas con determinados medicamentos antirretrovirales y otros tipos de medicamentos no retrovirales.

Tabla de interacciones

Los estudios de interacción únicamente se han llevado a cabo en adultos.

En la Tabla 1 se enumeran las interacciones entre rilpivirina y los medicamentos administrados de forma simultánea (el aumento se indica con “↑”, la reducción con “↓”, la ausencia de cambios con “↔”, no procede con “NP” y el intervalo de confianza con “IC”).

| Tabla 1: INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS | | |
|--|---|--|
| Medicamentos por áreas terapéuticas | Interacción Cambio en la media geométrica (%) | Recomendaciones relativas a la administración conjunta |
| ANTI-INFECCIOSOS | | |
| Antirretrovirales | | |
| <i>ITIAN/ITIAN[t] (VIH)</i> | | |
| Didanosina* [#] 400 mg una vez al día | AUC de didanosina ↑ 12 % C _{min} de didanosina NP C _{max} de didanosina ↔ AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↔ C _{max} de rilpivirina ↔ | No es necesario ajustar la dosis. Didanosina se debe administrar como mínimo dos horas antes o al menos cuatro horas después de rilpivirina. |
| Tenofovir disoproxil * [#] 245 mg una vez al día | AUC de tenofovir ↑ 23 % C _{min} de tenofovir ↑ 24 % C _{max} de tenofovir ↑ 19 % AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↔ C _{max} de rilpivirina ↔ | No es necesario ajustar la dosis. |
| Otros ITIAN (abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina y zidovudina) | No se han estudiado. No se espera que haya interacciones medicamentosas clínicamente relevantes. | No es necesario ajustar la dosis. |
| <i>ITINAN (VIH)</i> | | |
| ITINAN (delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina) | No se han estudiado. | No se recomienda administrar rilpivirina junto con otros ITINAN. |
| <i>IP (VIH) – potenciados con ritonavir a dosis bajas</i> | | |
| Darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg una vez al día | AUC de darunavir ↔ C _{min} de darunavir ↓ 11 % C _{max} de darunavir ↔ AUC de rilpivirina ↑ 130 % C _{min} de rilpivirina ↑ 178 % C _{max} de rilpivirina ↑ 79 % (inhibición de las enzimas del CYP3A) | El uso concomitante de rilpivirina con IP potenciados con ritonavir provoca un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, aunque no es necesario ajustar la dosis. |
| Lopinavir/ritonavir (cápsula de gelatina blanda)* [#] 400/100 mg dos veces al día | AUC de lopinavir ↔ C _{min} de lopinavir ↓ 11 % C _{max} de lopinavir ↔ AUC de rilpivirina ↑ 52 % C _{min} de rilpivirina ↑ 74 % C _{max} de rilpivirina ↑ 29 % (inhibición de las enzimas del CYP3A) | |

| | | |
|--|---|---|
| Otros IP potenciados (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir) | No se han estudiado. | |
| IP (VIH) – sin potenciar con ritonavir a dosis bajas | | |
| IP no potenciados (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir) | No se han estudiado. Es de esperar un aumento en la exposición de rilpivirina. (inhibición de las enzimas del CYP3A) | No es necesario ajustar la dosis. |
| Antagonistas de CCR5 | | |
| Maraviroc | No se ha estudiado. No se espera que haya una interacción medicamentosa clínicamente relevante. | No es necesario ajustar la dosis. |
| Inhibidores de la integrasa (VIH) | | |
| Raltegravir* | AUC de raltegravir ↑ 9 % C _{min} de raltegravir ↑ 27 % C _{max} de raltegravir ↑ 10 % AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↔ C _{max} de rilpivirina ↔ | No es necesario ajustar la dosis. |
| Otros fármacos antivirales | | |
| Ribavirina | No se ha estudiado. No se espera que haya una interacción medicamentosa clínicamente relevante. | No es necesario ajustar la dosis. |
| Simeprevir* | AUC de simeprevir ↔ C _{min} de simeprevir ↔ C _{max} de simeprevir ↑ 10 % AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↑ 25 % C _{max} de rilpivirina ↔ | No es necesario ajustar la dosis. |
| OTROS FÁRMACOS | | |
| ANTIÉPILEPTICOS | | |
| Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína | No se han estudiado. Se pueden esperar descensos significativos en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (inducción de las enzimas del CYP3A) | Rilpivirina no se debe administrar en combinación con estos antiépilepticos ya que la administración conjunta puede conducir a una pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3). |
| ANTIMICÓTICOS AZÓLICOS | | |
| Ketoconazol** 400 mg una vez al día | AUC de ketoconazol ↓ 24 % C _{min} de ketoconazol ↓ 66 % C _{max} de ketoconazol ↔ (inducción del CYP3A debido a altas dosis de rilpivirina en el estudio) AUC de rilpivirina ↑ 49 % C _{min} de rilpivirina ↑ 76 % C _{max} de rilpivirina ↑ 30 % (inhibición de las enzimas del CYP3A) | A la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no es necesario ajustar la dosis cuando rilpivirina se administra conjuntamente con ketoconazol. |
| Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol | No se han estudiado. El uso concomitante de EDURANT con agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (inhibición de las enzimas del CYP3A) | No es necesario ajustar la dosis. |

| ANTIMICOBACTERIANOS | | |
|---|---|--|
| Rifabutina* 300 mg una vez al día† 300 mg una vez al día (+ 25 mg de rilpivirina una vez al día) 300 mg una vez al día (+ 50 mg de rilpivirina una vez al día) | AUC de rifabutina ↔ C _{min} de rifabutina ↔ C _{max} de rifabutina ↔ AUC de 25- <i>O</i> -desacetil-rifabutina ↔ C _{min} de 25- <i>O</i> -desacetil-rifabutina ↔ C _{max} de 25- <i>O</i> -desacetil-rifabutina ↔ AUC de rilpivirina ↓ 42 % C _{min} de rilpivirina ↓ 48 % C _{max} de rilpivirina ↓ 31 % AUC de rilpivirina ↑ 16 %* C _{min} de rilpivirina ↔* C _{max} de rilpivirina ↑ 43 %* * en comparación con 25 mg de rilpivirina sola una vez al día (inducción de las enzimas del CYP3A) | Durante la administración conjunta de rilpivirina con rifabutina, la dosis de rilpivirina se debe aumentar de 25 mg una vez al día a 50 mg una vez al día. Cuando se interrumpa la administración de rifabutina, la dosis de rilpivirina se debe reducir a 25 mg una vez al día. |
| Rifampicina** 600 mg una vez al día | AUC de rifampicina ↔ C _{min} de rifampicina NP C _{max} de rifampicina ↔ AUC de 25-desacetil-rifampicina ↓ 9 % C _{min} de 25-desacetil-rifampicina NP C _{max} de 25-desacetil-rifampicina ↔ AUC de rilpivirina ↓ 80 % C _{min} de rilpivirina ↓ 89 % C _{max} de rilpivirina ↓ 69 % (inducción de las enzimas del CYP3A) | Rilpivirina no se debe administrar en combinación con rifampicina ya que la administración conjunta es probable que conduzca a la pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3). |
| Rifapentina | No se ha estudiado. Son de esperar descensos significativos en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (inducción de las enzimas del CYP3A) | Rilpivirina no se debe administrar en combinación con rifapentina ya que la administración conjunta es probable que conduzca a la pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3). |
| ANTIBIÓTICOS MACROLÍDOS | | |
| Claritromicina Eritromicina | No se han estudiado. Es de esperar un aumento en la exposición de rilpivirina. (inhibición de las enzimas del CYP3A) | En la medida de lo posible, se considerará el uso de alternativas como azitromicina. |
| GLUCOCORTICOIDES | | |
| Dexametasona (sistémica, excepto el uso de dosis única) | No se ha estudiado. Es de esperar descensos dosis dependientes en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (inducción de las enzimas del CYP3A) | Rilpivirina no se debe administrar en combinación con dexametasona sistémica (excepto en una dosis única), ya que la administración conjunta puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3). Se deben considerar alternativas, especialmente en caso de uso prolongado. |
| INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES | | |
| Omeprazol** 20 mg una vez al día | AUC de omeprazol ↓ 14 % C _{min} de omeprazol NP C _{max} de omeprazol ↓ 14 % AUC de rilpivirina ↓ 40 % C _{min} de rilpivirina ↓ 33 % C _{max} de rilpivirina ↓ 40 % (absorción reducida debido al aumento de pH gástrico) | Rilpivirina no se debe administrar en combinación con inhibidores de la bomba de protones ya que la administración conjunta es probable que conduzca a la pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3). |

| | | |
|--|--|--|
| Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol | No se han estudiado. Son de esperar descensos significativos en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (absorción reducida debido al aumento de pH gástrico) | |
| ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES-H₂ | | |
| Famotidina*# dosis única de 40 mg administrada 12 horas antes de rilpivirina | AUC de rilpivirina ↓ 9 % C _{min} de rilpivirina NP C _{max} de rilpivirina ↔ | La combinación de rilpivirina y antagonistas de los receptores H ₂ se debe usar con especial precaución. Solamente se deben utilizar los antagonistas de los receptores H ₂ que se puedan administrar una vez al día. Con la toma de antagonistas de los receptores H ₂ se debe cumplir una pauta posológica estricta, al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de rilpivirina. |
| Famotidina*# dosis única de 40 mg administrada 2 horas antes de rilpivirina | AUC de rilpivirina ↓ 76 % C _{min} de rilpivirina NP C _{max} de rilpivirina ↓ 85 % (absorción reducida debido al aumento de pH gástrico) | |
| Famotidina*# dosis única de 40 mg administrada 4 horas después de rilpivirina | AUC de rilpivirina ↑ 13 % C _{min} de rilpivirina NP C _{max} de rilpivirina ↑ 21 % | |
| Cimetidina Nizatidina Ranitidina | No se han estudiado. (absorción reducida debido al aumento de pH gástrico) | |
| ANTIÁCIDOS | | |
| Antiácidos (p. ej., hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato cálcico) | No se han estudiado. Son de esperar descensos significativos en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (absorción reducida debido al aumento de pH gástrico) | La combinación de rilpivirina y antiácidos se debe usar con especial precaución. Los antiácidos solamente se deben administrar al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de rilpivirina. |
| ANALGÉSICOS NARCÓTICOS | | |
| Metadona* 60-100 mg una vez al día, dosis individualizada | AUC de R(-) metadona ↓ 16 % C _{min} de R(-) metadona ↓ 22 % C _{max} de R(-) metadona ↓ 14 % AUC de rilpivirina ↔ * C _{min} de rilpivirina ↔ * C _{max} de rilpivirina ↔ * * datos basados en controles históricos | No es necesario ajustar la dosis cuando se inicia la administración conjunta de metadona con rilpivirina. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cercano ya que es posible que tenga que ajustarse el tratamiento de mantenimiento con metadona en algunos pacientes. |
| ANTIARRÍTMICOS | | |
| Digoxina* | AUC de digoxina ↔ C _{min} de digoxina NP C _{max} de digoxina ↔ | No es necesario ajustar la dosis. |
| ANTICOAGULANTES | | |
| Dabigatrán etexilato | No se ha estudiado. No se puede descartar el riesgo de incrementos en las concentraciones de dabigatrán en plasma. (inhibición de gp-P intestinal) | La combinación de rilpivirina y dabigatrán etexilato se debe usar con precaución. |
| ANTIDIABÉTICOS | | |
| Metformina* dosis única de 850 mg | AUC de metformina ↔ C _{min} de metformina NP C _{max} de metformina ↔ | No es necesario ajustar la dosis. |

| HIERBAS MEDICINALES | | |
|---|---|---|
| Hierba de San Juan o Hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>) | No se ha estudiado. Son de esperar descensos significativos de las concentraciones de rilpivirina en plasma. (inducción de las enzimas del CYP3A) | Rilpivirina no se debe administrar en combinación con productos que contengan Hipérico ya que la administración conjunta puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3). |
| ANALGÉSICOS | | |
| Paracetamol* [#] dosis única de 500 mg | AUC de paracetamol ↔ C _{min} de paracetamol NP C _{max} de paracetamol ↔ AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↑ 26 % C _{max} de rilpivirina ↔ | No es necesario ajustar la dosis. |
| ANTICONCEPTIVOS ORALES | | |
| Etinilestradiol* 0,035 mg una vez al día Noretindrona* 1 mg una vez al día | AUC de etinilestradiol ↔ C _{min} de etinilestradiol ↔ C _{max} de etinilestradiol ↑ 17 % AUC de noretindrona ↔ C _{min} de noretindrona ↔ C _{max} de noretindrona ↔ AUC de rilpivirina ↔ * C _{min} de rilpivirina ↔ * C _{max} de rilpivirina ↔ * * datos basados en controles históricos | No es necesario ajustar la dosis. |
| INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA | | |
| Atorvastatina* [#] 40 mg una vez al día | AUC de atorvastatina ↔ C _{min} de atorvastatina ↓ 15 % C _{max} de atorvastatina ↑ 35 % AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↔ C _{max} de rilpivirina ↓ 9 % | No es necesario ajustar la dosis. |
| INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 (PDE-5) | | |
| Sildenafil* [#] dosis única de 50 mg | AUC de sildenafil ↔ C _{min} de sildenafil NP C _{max} de sildenafil ↔ AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↔ C _{max} de rilpivirina ↔ | No es necesario ajustar la dosis. |
| Vardenafilo Tadalafilo | No se han estudiado. | No es necesario ajustar la dosis. |

* La interacción entre rilpivirina y el medicamento se ha evaluado en un ensayo clínico. Todas las demás interacciones farmacológicas que se muestran son estimaciones.

Este estudio de interacciones se ha realizado con una dosis superior a la recomendada de rilpivirina con el fin de evaluar el máximo efecto en el medicamento administrado concomitantemente. La recomendación posológica es aplicable a la dosis recomendada de rilpivirina de 25 mg una vez al día.

† Este estudio de interacciones se ha realizado con una dosis superior a la recomendada de rilpivirina.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

La información disponible sobre el potencial de interacciones farmacodinámicas entre rilpivirina y los medicamentos que prolongan el intervalo QTc en el ECG es limitada. En un ensayo en voluntarios sanos se ha demostrado que las dosis supra-terapéuticas de rilpivirina (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día) prolongan el intervalo QTc en el ECG (ver sección 5.1). EDURANT se debe usar con precaución cuando se administra conjuntamente con un medicamento que tiene un riesgo conocido de *Torsade de pointes*.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Una cantidad moderada de datos en mujeres embarazadas (entre 300-1 000 resultados en embarazo) no han mostrado malformaciones o toxicidad fetal/neonatal asociadas a rilpivirina (ver las secciones 4.4, 5.1 y 5.2). Durante el embarazo, se observaron exposiciones inferiores de rilpivirina, por lo tanto, se debe monitorizar la carga viral continuamente.

Los estudios realizados en animales no muestran toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

El uso de rilpivirina se puede considerar durante el embarazo, si fuera necesario.

Lactancia

Se desconoce si rilpivirina se excreta en la leche materna. Rilpivirina se excreta en la leche de ratas. Teniendo en cuenta las posibles reacciones adversas para el lactante, se debe aconsejar a las madres no dar el pecho si están recibiendo rilpivirina.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos.

Fertilidad

No existen datos en humanos disponibles acerca del efecto de rilpivirina sobre la fertilidad. En los estudios realizados en animales no se han observado efectos clínicamente relevantes sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de EDURANT sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se han notificado casos de fatiga, mareos y somnolencia en algunos de los pacientes que tomaban EDURANT y esto se debe tener en cuenta cuando se valore la capacidad de un paciente para conducir o manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Durante el programa de desarrollo clínico (1 368 pacientes que participaron en los ensayos fase 3 controlados TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE)), el 55,7 % de los sujetos experimentaron al menos una reacción adversa a la medicación (ver sección 5.1). Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas con mayor frecuencia (≥ 2 %) y de al menos intensidad moderada fueron depresión (4,1 %), cefalea (3,5 %), insomnio (3,5 %), exantema (2,3 %), y dolor abdominal (2,0 %). Las RAM graves más frecuentes relacionadas con el tratamiento fueron notificadas en 7 (1,0 %) de los pacientes que recibían rilpivirina. La mediana de duración de la exposición fue de 104,3 semanas en los pacientes del grupo de rilpivirina y de 104,1 semanas en los pacientes del grupo de efavirenz. La mayoría de las RAM ocurrieron durante las primeras 48 semanas de tratamiento.

Las alteraciones de laboratorio que aparecieron durante el tratamiento (grado 3 o grado 4) consideradas como RAM que se reportaron en pacientes tratados con EDURANT fueron aumento de la amilasa pancreática (3,8 %), aumento de AST (2,3 %), aumento de ALT (1,6 %), aumento del colesterol LDL (en ayunas, 1,5 %), disminución del recuento de glóbulos blancos (1,2 %), aumento de la lipasa (0,9 %), aumento de la bilirrubina (0,7 %), aumento de los triglicéridos (en ayunas, 0,6 %), disminución de la hemoglobina (0,1 %), disminución del recuento de plaquetas (0,1 %), y el aumento de colesterol total (en ayunas, 0,1 %).

Tabla resumen de reacciones adversas

Las RAM notificadas en pacientes adultos tratados con rilpivirina se resumen en la Tabla 2. Las RAM se enumeran mediante la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada categoría de frecuencia, las RAM se presentan en orden decreciente de frecuencia.

| Tabla 2: RAM notificadas en pacientes adultos <i>naïve</i> infectados por el VIH-1 tratados con Rilpivirina (análisis conjunto a las 96 semanas de los ensayos fase 3 ECHO y THRIVE) N = 686 | | |
|---|--------------------------------|---|
| Clasificación por órganos y sistemas | Categoría de frecuencia | RAM (Rilpivirina + TB) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | frecuentes | recuento de leucocitos disminuido hemoglobina disminuida recuento de plaquetas disminuido |
| Trastornos del sistema inmunológico | poco frecuentes | síndrome de reconstitución inmune |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | muy frecuentes | colesterol total elevado (en ayunas) colesterol LDL elevado (en ayunas) |
| | frecuentes | apetito disminuido triglicéridos elevados (en ayunas) |
| Trastornos psiquiátricos | muy frecuentes | insomnio |
| | frecuentes | sueños anormales depresión trastornos del sueño estado de ánimo deprimido |
| Trastornos del sistema nervioso | muy frecuentes | cefalea mareos |
| | frecuentes | somnolencia |
| Trastornos gastrointestinales | muy frecuentes | náuseas amilasa pancreática elevada |
| | frecuentes | dolor abdominal vómitos lipasa elevada molestia abdominal boca seca |
| Trastornos hepatobiliares | muy frecuentes | transaminasa elevada |
| | frecuentes | bilirrubina elevada |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | frecuentes | erupción |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | frecuentes | fatiga |

TB = tratamiento de base

N = número de pacientes

Alteraciones analíticas

En el análisis a las 96 semanas de los ensayos fase 3 ECHO y THRIVE, en el grupo de rilpivirina la variación media con respecto al valor basal del colesterol total (en ayunas) fue de 5 mg/dl, del colesterol HDL (en ayunas) de 4 mg/dl, del colesterol LDL (en ayunas) de 1 mg/dl y de los triglicéridos (en ayunas) de -7 mg/dl.

Descripción de las reacciones adversas descritas

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).

Población pediátrica (de 12 a menos de 18 años de edad)

Cohorte 1 de TMC278-C213

La evaluación de seguridad se basa en el análisis en la semana 48 de la cohorte 1 del ensayo fase 2, abierto, de un único grupo, TMC128-C213, en el cual 36 pacientes adolescentes infectados por el VIH-1 *naïve* al tratamiento antirretroviral que pesaban al menos 32 kg recibieron rilpivirina (25 mg una vez al día) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 5.1). La mediana de duración de exposición para los pacientes fue 63,5 semanas. No hubo pacientes que interrumpieran el tratamiento debido a RAM. No se identificaron nuevas RAM en comparación con las observadas en adultos.

La mayoría de las RAM fueron de grado 1 o 2. Las RAM notificadas con mayor frecuencia en la cohorte 1 del ensayo TMC278-C213 (todos los grados, mayor que o igual a 10 %) fueron cefalea (19,4 %), depresión (19,4 %), somnolencia (13,9 %), y náuseas (11,1 %). No se notificaron alteraciones en los parámetros de laboratorio de grado 3-4 para AST/ALT ni RAM de grado 3-4 por aumento de transaminasas.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en el análisis en la semana 240 de la cohorte 1 del ensayo TMC278-C213 en adolescentes.

Población pediátrica (de 2 a menos de 12 años de edad)

Cohorte 2 de TMC278-C213

La cohorte 2 del ensayo fase 2, abierto, de un único grupo, TMC278-C213 se diseñó para evaluar la seguridad de las dosis de rilpivirina ajustadas según el peso de 12,5, 15 y 25 mg una vez al día en pacientes infectados por el VIH-1 *naïve* al tratamiento antirretroviral (de 6 a menos de 12 años de edad y con un peso de al menos 17 kg) (ver sección 5.1). La mediana de duración de exposición de los pacientes en el análisis de la semana 48 (incluida la extensión posterior a la semana 48) fue de 69,5 (rango de 35 a 218) semanas.

Todas las RAM fueron de carácter leve o moderado. Independientemente de su gravedad, en al menos 2 participantes se notificaron las siguientes RAM: apetito disminuido (3/18, 16,7 %), vómitos (2/18, 11,1 %), ALT elevada (2/18, 11,1 %), aumento de AST (2/18, 11,1 %) y erupción cutánea (2/18, 11,1 %). No hubo pacientes que interrumpieran el tratamiento debido a RAM. No se identificaron nuevas RAM en comparación con las observadas en adultos.

TMC278HTX2002

El ensayo abierto de fase 2 de un único grupo, TMC278HTX2002, se diseñó para evaluar la seguridad de las dosis de rilpivirina ajustadas según el peso de 12,5, 15 y 25 mg una vez al día en pacientes infectados por el VIH-1 con supresión viral (de 2 a menos de 12 años de edad y con un peso de al menos 10 kg) (ver sección 5.1). La mediana de duración de exposición de los pacientes en el análisis de la semana 48 fue de 48,4 (rango de 47 a 52) semanas.

Todas las RAM fueron de carácter leve o moderado. Independientemente de su gravedad, en al menos 2 participantes se notificaron las siguientes RAM: vómitos (4/26, 15,4 %), dolor abdominal (3/26, 11,5 %), náuseas (2/26, 7,7 %), ALT elevada (3/26, 11,5 %), AST elevada (2/26, 7,7 %) y apetito disminuido (2/26, 7,7 %). No hubo pacientes que interrumpieran el tratamiento debido a RAM. No se identificaron nuevas RAM en comparación con las observadas en adultos.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de rilpivirina en niños menores de 2 años o con un peso inferior a 14 kg.

Otras poblaciones especiales

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

En los pacientes coinfectados por los virus de la hepatitis B o C tratados con rilpivirina, la incidencia de elevaciones de las enzimas hepáticas fue mayor que en los pacientes tratados con rilpivirina que no estaban coinfectados. Se observó esto mismo en el grupo de efavirenz. La exposición farmacocinética de rilpivirina fue similar en los pacientes coinfectados y en los no coinfectados.

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No hay un antídoto específico para la sobredosis de EDURANT. La experiencia en relación con la sobredosis de rilpivirina en el ser humano es limitada. Los síntomas de sobredosis pueden incluir cefaleas, náuseas, mareo y/o sueños anormales. El tratamiento de la sobredosis de rilpivirina consiste en medidas de soporte generales que comprenden vigilancia de las constantes vitales y el ECG (intervalo QT) y observación del estado clínico del paciente. El control adicional se debe hacer según se indique clínicamente o lo recomiende el Centro Nacional de Toxicología, si se dispone. Dado que rilpivirina presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis logre 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 análogos de nucleósido, código ATC: J05AG05.

Mecanismo de acción

Rilpivirina es un ITINAN diarilpirimidínico del VIH-1. La actividad de rilpivirina se basa en una inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1. Rilpivirina no inhibe las polimerasas α , β y γ del ADN celular humano.

Actividad antiviral *in vitro*

Rilpivirina mostró actividad frente a muestras de laboratorio de cepas salvajes (*wild-type*) del VIH-1 en una línea de linfocitos T plenamente infectada con una mediana de CE_{50} para el VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Aunque rilpivirina mostró una actividad *in vitro* limitada frente al VIH-2 con valores de CE_{50} comprendidos entre 2 510 y 10 830 nM (920 a 3 970 ng/ml), no se recomienda el tratamiento de la infección por el VIH-2 con rilpivirina al no disponerse de datos clínicos.

Rilpivirina también mostró actividad antiviral contra una amplia variedad de cepas primarias del VIH-1 del grupo M (subtipos A, B, C, D, F, G, H) con valores de CE_{50} comprendidos entre 0,07 y 1,01 nM (0,03 a 0,37 ng/ml) y contra cepas primarias del grupo O con valores de CE_{50} que oscilaron entre 2,88 y 8,45 nM (1,06 a 3,10 ng/ml).

Resistencia

En cultivo celular

Se seleccionaron cepas resistentes a rilpivirina en cultivos celulares a partir de cepas salvajes (*wild-type*) de VIH-1 de diferentes orígenes y subtipos, así como VIH-1 resistente a los ITINAN. Las mutaciones asociadas a resistencia más frecuentes que aparecieron fueron L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C y M230I.

La resistencia a rilpivirina se estableció como el valor de *fold change* (FC) de la CE₅₀ por encima del corte biológico (*biological cut off*, BCO) del ensayo.

En pacientes adultos naïve

Para el análisis de resistencia, se utilizó una definición más amplia de fracaso virológico que la empleada en el análisis principal de eficacia. En el análisis conjunto de resistencias a la semana 48 de los estudios fase 3, 62 pacientes con fracaso virológico (de un total de 72) del grupo de rilpivirina presentaban datos sobre resistencias en el momento basal y en el momento del fracaso. En este análisis, las mutaciones asociadas a resistencia (MAR) a los ITINAN que aparecieron en al menos 2 fracasos virológicos a rilpivirina fueron: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y y F227C. En los estudios, la presencia de las mutaciones V90I y V189I en el momento basal no afectó a la respuesta. La mutación E138K apareció más frecuentemente durante el tratamiento con rilpivirina, fundamentalmente en combinación con la mutación M184I. En el análisis a la semana 48, 31 de los 62 fracasos virológicos a rilpivirina tenían MAR tanto a ITINAN como a ITIAN; 17 de estos 31 eran una combinación de E138K y M184I. Las mutaciones más frecuentes fueron las mismas en el análisis en la semana 48 que en la semana 96.

En el análisis conjunto de resistencias a las 96 semanas, se observaron tasas más bajas de fracaso virológico en las segundas 48 semanas que en las primeras 48 semanas de tratamiento. Desde la semana 48 a la semana 96, se produjeron 24 (3,5 %) y 14 (2,1 %) nuevos fracasos virológicos en el grupo de rilpivirina y efavirenz respectivamente. De estos fracasos virológicos, 9 de 24 y 4 de 14 eran de pacientes con una carga viral en el momento basal < 100 000 copias/ml, respectivamente.

En pacientes pediátricos naïve de 12 a menos de 18 años de edad

En el análisis de resistencias en la semana 240 de la cohorte 1 de TMC278-C213, se observaron mutaciones asociadas a resistencia (MAR) a rilpivirina en el 46,7 % (7/15) de los pacientes con fracaso virológico y con datos genotípicos posteriores al momento basal. Todos los pacientes con MAR a rilpivirina también presentaron al menos 1 MAR a los ITIAN durante el tratamiento en el último momento posterior al momento basal con datos genotípicos.

En pacientes pediátricos naïve de 6 a menos de 12 años de edad

En el análisis final de resistencia de la cohorte 2 de TMC278-C213, se observaron MAR a rilpivirina en el 83,3 % (5/6) de los pacientes con datos genotípicos posteriores al momento basal; de ellas, 2/6 se produjeron en las primeras 48 semanas y 4 pacientes con MAR a rilpivirina también presentaron al menos 1 MAR a los ITIAN durante el tratamiento en el último momento posterior al momento basal con datos genotípicos.

En pacientes pediátricos con supresión viral de 2 a menos de 12 años de edad

En el ensayo TMC278HTX2002, ninguno de los sujetos experimentó fracaso virológico y no se observó la aparición de resistencias durante el tratamiento.

Teniendo en cuenta todos los datos *in vitro* e *in vivo* disponibles en pacientes *naïve*, las siguientes mutaciones asociadas a resistencia, si están presentes en el momento basal, pueden afectar a la actividad de rilpivirina: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I y M230L. Estas mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina sólo deben guiar el uso de EDURANT en el tratamiento de pacientes *naïve*. Estas mutaciones asociadas a resistencia fueron obtenidas a partir de datos *in vivo* de pacientes *naïve* solo y, por lo tanto, no se pueden usar como predicción de la actividad de rilpivirina en pacientes en fracaso virológico.

Como con otros medicamentos antirretrovirales, la prueba de resistencias debe guiar el uso de EDURANT.

Resistencia cruzada

Virus con mutaciones de resistencia a los ITINAN

Entre un conjunto de 67 cepas de laboratorio recombinantes del VIH-1 con una mutación en las posiciones RT asociadas a resistencia a los ITINAN, incluidas las más frecuentes K103N e Y181C, rilpivirina mostró actividad antiviral frente a 64 (96 %) de estas cepas. Las únicas mutaciones asociadas a resistencia que se asociaron a una pérdida de sensibilidad a rilpivirina fueron: K101P, Y181I e Y181V. La presencia de K103N, por sí misma, no produjo una reducción en la sensibilidad a rilpivirina, sin embargo, la combinación de K103N y L100I resultó en una reducción de 7 veces la sensibilidad a rilpivirina.

Cepas clínicas recombinantes

Rilpivirina conservó la sensibilidad ($FC \leq$ punto de corte biológico) en el 62 % de 4 786 cepas clínicas recombinantes del VIH-1 resistentes a efavirenz y/o a nevirapina.

Pacientes adultos naïve infectados por el VIH-1

En el análisis conjunto de resistencias a las 96 semanas de los estudios fase 3 (ECHO y THRIVE), 42 de los 86 pacientes con fracaso virológico durante el tratamiento con rilpivirina mostraron resistencia a rilpivirina (análisis genotípico). En estos pacientes, se observó la siguiente resistencia cruzada fenotípica a otros ITINAN: etravirina 32/42, efavirenz 30/42 y nevirapina 16/42. En pacientes con carga viral basal \leq 100 000 copias/ml, 9 de los 27 pacientes con fracaso virológico durante el tratamiento con rilpivirina mostraron resistencia a rilpivirina (análisis genotípico), con la siguiente frecuencia de resistencia cruzada fenotípica: etravirina 4/9, efavirenz 3/9 y nevirapina 1/9.

Efectos en el electrocardiograma

El efecto de rilpivirina a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día sobre el intervalo QTcF se evaluó en un ensayo aleatorizado, cruzado, controlado con placebo y con tratamiento activo (moxifloxacino 400 mg una vez al día), realizado en 60 adultos sanos, mediante 13 mediciones durante 24 horas en estado de equilibrio. EDURANT a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no se asocia a un efecto clínicamente relevante en el QTc.

Cuando se estudiaron dosis supra-terapéuticas de 75 mg una vez al día y de 300 mg una vez al día de rilpivirina en adultos sanos, las diferencias medias máximas ajustadas en el tiempo (límite de confianza superior del 95 %) en el intervalo QTcF con respecto al placebo tras la corrección por el valor basal fueron de 10,7 (15,3) y 23,3 (28,4) ms, respectivamente. La administración en estado de equilibrio de rilpivirina en dosis de 75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día produjo una C_{max} media unas 2,6 veces y 6,7 veces, respectivamente, mayor que la C_{max} media en estado de equilibrio observada con la dosis recomendada de 25 mg una vez al día de rilpivirina.

Eficacia clínica y seguridad

Población adulta

Pacientes naïve adultos

La demostración de la eficacia de rilpivirina se basa en los análisis de los datos a 96 semanas de 2 ensayos fase 3 aleatorizados, doble ciego, con control activo: TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE). Los ensayos tuvieron un diseño idéntico, con la excepción del tratamiento de base (TB). En el análisis de eficacia a las 96 semanas, se evaluó la tasa de respuesta virológica [carga viral indetectable confirmada (ARN del VIH-1 $<$ 50 copias/ml)] en los pacientes tratados con rilpivirina 25 mg una vez al día, junto con un tratamiento de base, en comparación con los pacientes tratados con efavirenz 600 mg una vez al día junto con un tratamiento de base. Se observó una eficacia similar con rilpivirina en todos los ensayos en los que se demostró la no-inferioridad frente a efavirenz.

Se incluyeron pacientes *naïve* infectados por el VIH-1 que presentaban una carga viral plasmática (ARN del VIH-1) $\geq 5\ 000$ copias/ml y se comprobó si presentaban sensibilidad a los ITIAN(t) y ausencia de mutaciones específicas asociadas a resistencia a ITINAN. En el ensayo ECHO, el tratamiento de base consistió en los ITIAN(t) tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina. En el ensayo THRIVE, el tratamiento de base consistió en 2 ITIAN(t) seleccionados por el investigador: tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina o zidovudina más lamivudina o abacavir más lamivudina. En ECHO, la aleatorización se estratificó en función de la carga viral. En THRIVE, la aleatorización se estratificó atendiendo a la carga viral y al tratamiento de base con ITIAN(t).

En el análisis se incluyeron 690 pacientes del estudio ECHO y 678 pacientes del THRIVE, los cuales habían completado 96 semanas de tratamiento o lo habían interrumpido antes.

En el análisis conjunto de los estudios ECHO y THRIVE, las características demográficas y basales estaban equilibradas entre el grupo de rilpivirina y el grupo de efavirenz. En la Tabla 3 se muestran las características basales de los pacientes de los grupos de rilpivirina y efavirenz.

| Tabla 3: Características basales de los pacientes adultos <i>naïve</i> infectados por el VIH-1 incluidos en los ensayos ECHO y THRIVE (análisis conjunto) | | |
|--|---|-----------------------------------|
| | Datos conjuntos de los ensayos ECHO y THRIVE | |
| | Rilpivirina + TB N = 686 | Efavirenz + TB N = 682 |
| Características basales de los pacientes | | |
| Mediana de carga viral plasmática de VIH-1 basal (intervalo), log ₁₀ copias/ml | 5,0 (2-7) | 5,0 (3-7) |
| Mediana del recuento de linfocitos CD4+ basal (intervalo), x 10 ⁶ células/l | 249 (1-888) | 260 (1-1 137) |
| Porcentaje de pacientes con: coinfeción por el virus de la hepatitis B/C | 7,3 % | 9,5 % |
| Porcentaje de pacientes con los siguientes tratamientos de base: | | |
| tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina | 80,2 % | 80,1 % |
| zidovudina más lamivudina | 14,7 % | 15,1 % |
| abacavir más lamivudina | 5,1 % | 4,8 % |

TB = tratamiento de base

La Tabla 4 presentada a continuación muestra los resultados del análisis de eficacia a las 48 semanas y a las 96 semanas en los pacientes tratados con rilpivirina y los tratados con efavirenz a partir de los datos conjuntos de los ensayos ECHO y THRIVE. La tasa de respuesta (carga viral indetectable confirmada < 50 copias/ml (ARN del VIH-1)) a las 96 semanas fue comparable entre el grupo de rilpivirina y el grupo de efavirenz. La incidencia del fracaso virológico fue más alto en el grupo de rilpivirina que en el grupo de efavirenz en la semana 96; sin embargo, la mayoría de los fracasos virológicos ocurrieron dentro de las primeras 48 semanas de tratamiento. Las interrupciones de tratamiento debido a acontecimientos adversos fueron más elevadas en el grupo de efavirenz a las 96 semanas que en el grupo de rilpivirina. La mayoría de las interrupciones ocurrieron en las primeras 48 semanas de tratamiento.

| Tabla 4: Resultado virológico en sujetos adultos en los ensayos ECHO y THRIVE (datos conjuntos a las 48 semanas (primario) y análisis a las 96 semanas; ITT-TLOVR*) | | | | | | |
|--|--|-----------------------------------|---|--|-----------------------------------|---|
| | Resultado del análisis a las 48 semanas | | | Resultado del análisis a las 96 semanas | | |
| | Rilpivirina + TB N = 686 | Efavirenz + TB N = 682 | Diferencia observada (95 % IC)[±] | Rilpivirina + TB N = 686 | Efavirenz + TB N = 682 | Diferencia observada (95 % IC)[±] |
| Respuesta (carga viral VIH-1 confirmada < 50 copias/ml) ^{§#} | 84,3 % (578/686) | 82,3 % (561/682) | 2,0 (-2,0; 6,0) | 77,6 % (532/686) | 77,6 % (529/682) | 0 (-4,4; 4,4) |
| No-respuesta | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|---------------------|---------------------|------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|
| Fracaso virológico [†] | | | | | | |
| General | 9,0 % (62/686) | 4,8 % (33/682) | ND | 11,5 % (79/686) | 5,9 % (40/682) | ND |
| ≤ 100 000 | 3,8 % (14/368) | 3,3 % (11/330) | ND | 5,7 % (21/368) | 3,6 % (12/329) | ND |
| > 100 000 | 15,1 % (48/318) | 6,3 % (22/352) | ND | 18,2 % (58/318) | 7,9 % (28/353) | ND |
| Muerte | 0,1 % (1/686) | 0,4 % (3/682) | ND | 0,1 % (1/686) | 0,9 % (6/682) | ND |
| Retirada por acontecimientos adversos (AA) | 2,0 % (14/686) | 6,7 % (46/682) | ND | 3,8 % (26/682) | 7,6 % (52/682) | ND |
| Retirada por motivos no relacionados con AA [‡] | 4,5 % (31/686) | 5,7 % (39/682) | ND | 7,0 % (48/682) | 8,1 % (55/682) | ND |
| Respuesta por subcategoría | | | | | | |
| Por tratamiento de base con ITIAN | | | | | | |
| Tenofovir/emtricitabina | 83,5 % (459/550) | 82,4 % (450/546) | 1,0 (-3,4; 5,5) | 76,9 % (423/550) | 77,3 % (422/546) | -0,4 % (-5,4; 4,6) |
| Zidovudina/lamivudina | 87,1 % (88/101) | 80,6 % (83/103) | 6,5 (-3,6; 16,7) | 81,2 % (82/101) | 76,7 % (79/103) | 4,5 % (-6,8; 15,7) |
| Abacavir/lamivudina | 88,6 % (31/35) | 84,8 % (28/33) | 3,7 (-12,7; 20,1) | 77,1 % (27/35) | 84,8 % (28/33) | -7,7 % (-26,7; 11,3) |
| Por carga viral al inicio (copias/ml) | | | | | | |
| ≤ 100 000 | 90,2 % (332/368) | 83,6 % (276/330) | 6,6 (1,6; 11,5) | 84,0 % (309/368) | 79,9 % (263/329) | 4,0 (-1,7; 9,7) |
| > 100 000 | 77,4 % (246/318) | 81,0 % (285/352) | -3,6 (-9,8; 2,5) | 70,1 % (223/318) | 75,4 % (266/353) | -5,2 (-12,0; 1,5) |
| Por recuento de CD4 al inicio (x 10⁶ células/l) | | | | | | |
| < 50 | 58,8 % (20/34) | 80,6 % (29/36) | -21,7 (-43,0; -0,5) | 55,9 % (19/34) | 69,4 % (25/36) | -13,6 (-36,4; 9,3) |
| ≥ 50-< 200 | 80,4 % (156/194) | 81,7 % (143/175) | -1,3 (-9,3; 6,7) | 71,1 % (138/194) | 74,9 % (131/175) | -3,7 (-12,8; 5,4) |
| ≥ 200-< 350 | 86,9 % (272/313) | 82,4 % (253/307) | 4,5 (-1,2; 10,2) | 80,5 % (252/313) | 79,5 % (244/307) | 1,0 (-5,3; 7,3) |
| ≥ 350 | 90,3 % (130/144) | 82,9 % (136/164) | 7,4 (-0,3; 15,0) | 85,4 % (123/144) | 78,7 % (129/164) | 6,8 (-1,9; 15,4) |

TB = tratamiento de base; IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes por grupo de tratamiento; ND = no determinada.

* Intención de tratar, tiempo hasta la pérdida de la respuesta virológica.

± Basado en una aproximación normal.

§ Pacientes que alcanzaron una respuesta virológica (dos cargas virales consecutivas < 50 copias/ml) y la mantuvieron hasta la semana 48/96.

Diferencia prevista en las tasas de respuesta para el análisis a las 48 semanas (IC del 95 %): 1,6 % (-2,2 %; 5,3 %) y para el análisis a las 96 semanas: -0,4 % (-4,6 %; 3,8 %); ambos valor p < 0,0001 (ausencia de inferioridad en un margen del 12 %) a partir del modelo de regresión logística, incluidos los factores de estratificación y el estudio.

† Fracaso virológico en el análisis conjunto de eficacia: incluye pacientes que presentaron un repunte (carga viral confirmada ≥ 50 copias/ml después de ser respondedores), o pacientes en los que nunca llegó a alcanzarse la supresión viral (carga viral < 50 copias/ml no confirmada, en pacientes con tratamiento en curso o que interrumpieron debido a falta o pérdida de eficacia).

‡ por ejemplo, pérdida de seguimiento, incumplimiento, retirada del consentimiento.

En la semana 96, el cambio medio desde el momento basal en el recuento de CD4+ fue de +228 x 10⁶ células/l en el grupo de rilpivirina y +219 x 10⁶ células/l en el grupo de efavirenz en el análisis conjunto de los ensayos ECHO y THRIVE [diferencia de tratamiento estimada (95 % IC): 11,3 (-6,8; 29,4)].

En la Tabla 5 se muestran los resultados de resistencias y los genotipos pareados (basal y en el momento del fracaso) de aquellos pacientes que fracasaron virológicamente según protocolo, obtenidos del análisis conjunto de resistencia desde la semana 96.

| Tabla 5: Resultados de resistencias por tratamiento de base con ITIAN (datos conjuntos obtenidos a partir de los ensayos ECHO y THRIVE en los análisis de resistencia a las 96 semanas) | | | | |
|--|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------|
| | tenofovir/ emtricitabina | zidovudina/ lamivudina | abacavir/ lamivudina | Todos* |
| Tratados con rilpivirina | | | | |
| Resistencia [#] a emtricitabina/lamivudina % (n/N) | 6,9 (38/550) | 3,0 (3/101) | 8,6 (3/35) | 6,4 (44/686) |
| Resistencia a rilpivirina % (n/N) | 6,5 (36/550) | 3,0 (3/101) | 8,6 (3/35) | 6,1 (42/686) |
| Tratados con efavirenz | | | | |
| Resistencia a emtricitabina/lamivudina % (n/N) | 1,1 (6/546) | 1,9 (2/103) | 3,0 (1/33) | 1,3 (9/682) |
| Resistencia a efavirenz % (n/N) | 2,4 (13/546) | 2,9 (3/103) | 3,0 (1/33) | 2,5 (17/682) |

* El número de pacientes con fracaso virológico y genotipos pareados (basal y fracaso) fueron 71, 11 y 4 para rilpivirina y 30, 10 y 2 para efavirenz, para los regímenes con tenofovir/emtricitabina, zidovudina/lamivudina y abacavir/lamivudina, respectivamente.

La resistencia fue definida como la aparición de cualquier mutación asociada a resistencia al fracaso.

Para aquellos pacientes en los que la terapia con rilpivirina ha fracasado y que han desarrollado resistencia a rilpivirina, se ha observado una resistencia cruzada a otros ITINAN aprobados (etravirina, efavirenz, nevirapina).

El ensayo clínico TMC278-C204 fue un ensayo fase 2b aleatorizado y con control activo realizado en pacientes adultos *naïve* infectados por el VIH-1 que consta de 2 partes: una parte inicial de búsqueda de dosis parcialmente enmascarada [dosis enmascaradas de (rilpivirina)] de hasta 96 semanas, seguida de una parte abierta a largo plazo. En la parte abierta del ensayo, los pacientes aleatorizados originalmente a una de las tres dosis de rilpivirina fueron tratados con rilpivirina 25 mg una vez al día, junto con un tratamiento de base, una vez que se hubo seleccionado la dosis para los ensayos fase 3. Los pacientes del grupo control recibieron efavirenz 600 mg una vez al día además de un tratamiento de base en las dos partes del ensayo. El tratamiento de base consistió en 2 ITIAN(t) seleccionados por el investigador: zidovudina más lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina.

En el ensayo TMC278-C204 se incluyeron 368 pacientes adultos *naïve* infectados por el VIH-1 que presentaban un valor de carga viral en plasma $\geq 5\ 000$ copias/ml, que habían recibido previamente un tratamiento con ITIAN(t) o un inhibidor de la proteasa durante ≤ 2 semanas y no habían utilizado previamente ITINAN; se comprobó si presentaban sensibilidad a los ITIAN(t) y ausencia de mutaciones asociadas a resistencia específicas a ITINAN.

A las 96 semanas, la proporción de pacientes que presentaban valores de carga viral VIH-1 < 50 copias/ml era del 76 % entre los tratados con rilpivirina 25 mg (N = 93) y del 71 % entre los tratados con efavirenz (N = 89). El aumento medio con respecto al valor basal del recuento de CD4+ fue de 146×10^6 células/l en los pacientes tratados con rilpivirina 25 mg y de 160×10^6 células/l en los que recibieron efavirenz.

Entre los pacientes que presentaron respuesta en la semana 96, el 74 % de los pacientes que recibieron rilpivirina mantuvieron carga viral indetectable (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) en la semana 240 comparado con el 81 % de los pacientes que recibieron efavirenz. No se identificaron problemas de seguridad en los análisis de la semana 240.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos naïve de 12 a menos de 18 años de edad

La farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de rilpivirina 25 mg una vez al día, en combinación con un tratamiento de base elegido por el investigador que contenía dos ITIAN, fue evaluado en la cohorte 1 del ensayo TMC278-C213, un ensayo de fase 2, abierto de un único grupo en pacientes adolescentes infectados por el VIH-1 naïve al tratamiento antirretroviral que pesaban al menos 32 kg. Este análisis incluyó a 36 pacientes que habían completado al menos 48 semanas de tratamiento o discontinuaron previamente.

Los 36 pacientes tenían una mediana de edad de 14,5 años (rango: 12 a 17 años), y fueron el 55,6 % mujeres, el 88,9 % de raza negra y el 11,1 % de raza asiática. La mediana de la carga viral (ARN del VIH-1) plasmática basal fue 4,8 log₁₀ copias por ml, y la mediana del recuento de CD4+ basal fue 414 x 10⁶ células/l (rango: 25 a 983 x 10⁶ células/l).

En la Tabla 6 se resumen los resultados virológicos en la semana 48 y en la semana 240 de la cohorte 1 del ensayo TMC278-C213. Seis pacientes discontinuaron el tratamiento debido al fracaso virológico hasta la semana 48 y 3 pacientes lo discontinuaron después de la semana 48. Un paciente discontinuó el tratamiento debido a un acontecimiento adverso en la semana 48, y ningún otro paciente lo discontinuó debido a acontecimientos adversos en el análisis a las 240 semanas.

| | Semana 48 N = 36 | Semana 240 N = 32 |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Respuesta (carga viral VIH-1 confirmada < 50 copias/ml) [§] | 72,2 % (26/36) | 43,8 % (14/32) |
| ≤ 100 000 | 78,6 % (22/28) | 48 % (12/25) |
| > 100 000 | 50 % (4/8) | 28,6 % (2/7) |
| No-respuesta | | |
| Fracaso virológico [±] | | |
| General | 22,2 % (8/36) | 50 % (16/32) |
| ≤ 100 000 | 17,9 % (5/28) | 48 % (12/25) |
| > 100 000 | 37,5 % (3/8) | 57,1 % (4/7) |
| Incremento del recuento de células CD4+ (media) | 201,2 x 10 ⁶ células/l | 113,6 x 10 ⁶ células/l |

N = número de pacientes por grupo de tratamiento.

* Intención de tratar, tiempo hasta la pérdida de la respuesta virológica.

§ Pacientes que alcanzaron respuesta virológica (dos cargas virales consecutivas < 50 copias/ml) y mantenidas hasta la semana 48 y semana 240.

± Fracaso virológico en el análisis de eficacia: incluye pacientes que presentaron un rebrote virológico (carga viral confirmada ≥ 50 copias/ml después de ser respondedores), o pacientes en los que nunca llegó a alcanzarse la supresión viral (carga viral no confirmada < 50 copias/ml, en pacientes con tratamiento en curso o que interrumpieron debido a falta o pérdida de eficacia).

Pacientes pediátricos naïve de 6 a menos de 12 años de edad

La farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de rilpivirina a dosis ajustadas según el peso de 12,5, 15 y 25 mg una vez al día, en combinación con un tratamiento de base elegido por el investigador que contenía 2 ITIAN, se evaluaron en la cohorte 2 de TMC278-C213, un ensayo de fase 2, abierto de un único grupo en pacientes pediátricos de 6 a menos de 12 años de edad y con un peso de al menos 17 kg, infectados por el VIH-1 y naïve al tratamiento antirretroviral. El análisis de la semana 48 incluyó a 18 pacientes, 17 (94,4 %) de ellos completaron el periodo de tratamiento de 48 semanas y 1 (5,6 %) paciente interrumpió el estudio antes de tiempo por haberse alcanzado una variable virológica. Los 18 pacientes tenían una mediana de edad de 9,0 años (rango: 6 a 11 años) y una mediana del peso al inicio del ensayo de 25 kg (rango: 17 a 51 kg). El 88,9 % eran de raza negra y

el 38,9 % eran mujeres. La mediana de la carga viral plasmática basal fue de 55 400 (rango: 567 a 149 000) copias/ml y la mediana del recuento basal absoluto de células CD4+ fue de $432,5 \times 10^6$ células/l (rango: 12 a $2\,068 \times 10^6$ células/l).

El número de pacientes con < 50 copias/ml de ARN del VIH-1 en la semana 48 fue de 13/18 (72,2 %), mientras que 3/18 (16,7 %) pacientes tenían ≥ 50 copias/ml de ARN del VIH-1 en la semana 48. Dos pacientes no tenían datos de carga viral en la semana 48, pero permanecieron en el estudio. La carga viral de estos 2 pacientes era < 50 copias/ml después de la semana 48. La mediana del aumento de CD4+ en la semana 48 con respecto al valor basal fue de 220×10^6 células/l (rango: -520 a 635×10^6 células/l).

Pacientes pediátricos con supresión viral de 2 a menos de 12 años de edad

La farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de rilpivirina a dosis ajustadas según el peso de 12,5, 15 y 25 mg, en combinación con un tratamiento de base elegido por el investigador, fueron evaluadas en el ensayo TMC278HTX2002, un ensayo de fase 2, abierto de un único grupo en pacientes pediátricos de 2 a menos de 12 años de edad y con un peso de al menos 10 kg, infectados por el VIH-1 y con supresión viral. Todos los participantes completaron el tratamiento de 48 semanas.

Los 26 pacientes tenían una mediana de edad de 9,9 años, el 61,5 % eran varones, el 50 % de raza negra, el 26,9 % de raza asiática y el 23,1 % de raza blanca. La mediana del peso al inicio del ensayo era de 28,1 kg (rango: 16 a 60 kg). La carga viral plasmática basal del VIH-1 era indetectable (< 50 copias/ml) en 25 (96,2 %) pacientes y 1 (3,8 %) paciente tenía una carga viral plasmática basal ≥ 50 copias/ml (125 copias/ml). La mediana del recuento basal absoluto de células CD4+ fue de $881,5 \times 10^6$ células/l (rango: 458 a $1\,327 \times 10^6$ células/l).

Los 26 participantes tratados con rilpivirina (en combinación con un tratamiento de base) permanecieron virológicamente suprimidos (carga viral plasmática < 50 copias/ml) en la semana 48. La mediana del cambio del recuento de células CD4+ en la semana 48 con respecto al valor basal fue de $-27,5 \times 10^6$ células/l (rango: -275 a 279×10^6 células/l).

Embarazo

Rilpivirina en combinación con un tratamiento de base fue evaluado en un ensayo clínico de 19 mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre y posparto. Los datos de farmacocinética demuestran que la exposición total (AUC) de rilpivirina como parte de un tratamiento antirretroviral era aproximadamente un 30 % inferior durante el embarazo comparado con el posparto (6-12 semanas). La respuesta virológica en general se mantuvo a lo largo del estudio: de los 12 sujetos que completaron el estudio, 10 estaban suprimidos al final del estudio; en las otras 2 pacientes se observó un aumento de la carga viral durante el posparto, debido a una posible adherencia subóptima en al menos uno de los casos. No se produjo transmisión madre a niño en los 10 recién nacidos de madres que completaron el ensayo y para las cuales el estatus de VIH estaba disponible. Rilpivirina fue bien tolerada durante el embarazo y posparto. No hubo nuevos hallazgos de seguridad comparado con el perfil de seguridad conocido de rilpivirina en adultos infectados por el VIH-1 (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de rilpivirina se han evaluado en adultos sanos y en pacientes *naïve* con supresión viral infectados por el VIH-1 con ≥ 6 años de edad y ≥ 16 kg de peso. La exposición a rilpivirina fue en general menor en los pacientes infectados por el VIH-1 que en los voluntarios sanos.

Absorción

Tras la administración oral, la concentración plasmática máxima de rilpivirina se alcanza por lo general en el plazo de 4-5 horas. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de EDURANT.

Efecto de los alimentos sobre la absorción

La exposición a rilpivirina fue aproximadamente un 40 % menor cuando EDURANT se administró en ayunas en comparación con una comida calórica normal (533 kcal) o con una comida hipercalórica y rica en grasas (928 kcal). Cuando EDURANT se tomó con solo una bebida nutricional rica en proteínas, la exposición fue un 50 % menor que cuando se tomó con una comida. EDURANT **se debe tomar con una comida** para lograr una absorción óptima. La administración de EDURANT en ayunas o únicamente con una bebida nutricional puede disminuir las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que podría reducir el efecto terapéutico de EDURANT (ver sección 4.2).

Distribución

Rilpivirina se une aproximadamente en un 99,7 % a las proteínas plasmáticas *in vitro*, principalmente a la albúmina. No se ha evaluado en seres humanos la distribución de rilpivirina en otros compartimentos que no sean el plasma (p. ej., líquido cefalorraquídeo, secreciones genitales).

Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que rilpivirina experimenta fundamentalmente un metabolismo oxidativo mediado por el sistema del citocromo P450 (CYP) 3A.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal de rilpivirina es de 45 horas aproximadamente. Tras la administración oral de dosis únicas de ¹⁴C-rilpivirina, se recuperó en las heces y la orina un promedio del 85 % y el 6,1 % de la radiactividad, respectivamente. En las heces, se detectó un promedio del 25 % de la dosis administrada de rilpivirina intacta. En la orina se detectaron únicamente cantidades mínimas de rilpivirina intacta (< 1 % de la dosis).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Población pediátrica

La farmacocinética de rilpivirina en pacientes pediátricos de entre 6 y menos de 18 años de edad y con un peso de al menos 16 kg, *naïve* al tratamiento antirretroviral o con supresión viral infectados por el VIH-1, que recibieron la pauta posológica de rilpivirina recomendada según el peso, fue comparable o superior (un AUC un 39 % superior, según el modelo farmacocinético) a la de los pacientes adultos *naïve* infectados por el VIH-1.

No se ha evaluado formalmente la farmacocinética de rilpivirina en los pacientes pediátricos menores de 6 años de edad o con un peso inferior a 16 kg.

Población de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes infectados por el VIH demostró que la farmacocinética de rilpivirina no varía en el intervalo de edad analizado (18 a 78 años); con sólo 3 pacientes de 65 años o más. No es necesario ajustar la dosis de EDURANT en la población de edad avanzada. EDURANT se debe usar con precaución en esta población (ver sección 4.2).

Sexo

No se han observado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de rilpivirina entre varones y mujeres.

Raza

El análisis de farmacocinética poblacional de rilpivirina en pacientes infectados por el VIH indicó que la raza no tiene un efecto clínicamente relevante en la exposición a rilpivirina.

Insuficiencia hepática

Rilpivirina se metaboliza y elimina fundamentalmente por vía hepática. En un ensayo en el que se compararon 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child Pugh) con 8 controles equiparados, y 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child Pugh) con 8 controles equiparados, la exposición a dosis múltiples de rilpivirina fue un 47 % mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve y un 5 % mayor en aquellos con insuficiencia hepática moderada. Sin embargo, no se puede descartar que la exposición a rilpivirina farmacológicamente activa y sin unir a proteínas se vea significativamente aumentada en insuficiencia hepática moderada.

No se requiere ajuste de la dosis, pero se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado EDURANT en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por consiguiente, no se recomienda utilizar EDURANT en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Coinfección por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que la infección simultánea por el virus de la hepatitis B y/o C no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la exposición a rilpivirina.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética de rilpivirina en pacientes con insuficiencia renal. La eliminación renal de rilpivirina es insignificante. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal, se debe utilizar EDURANT con precaución, ya que la concentración plasmática puede aumentar debido a la alteración de la absorción, distribución y/o metabolismo del fármaco secundaria a la disfunción renal. La combinación de EDURANT con un inhibidor potente del CYP3A únicamente se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal si el beneficio es mayor que el riesgo. Dado que rilpivirina presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, no es probable que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal incrementen su eliminación de forma significativa (ver sección 4.2).

Embarazo y posparto

La exposición de rilpivirina total después de la ingesta de 25 mg de rilpivirina una vez al día como parte de un régimen antirretroviral fue inferior durante el embarazo (similar durante el segundo y tercer trimestre) comparado con el posparto (ver Tabla 7). El descenso en los parámetros farmacocinéticos de rilpivirina libre (es decir, activa) durante el embarazo comparado al posparto fue menos pronunciado que para la rilpivirina total.

En mujeres que recibieron 25 mg de rilpivirina una vez al día durante el segundo trimestre de embarazo, los valores intraindividuales medios para C_{max} , AUC_{24h} y C_{min} de rilpivirina total fueron, respectivamente, 21 %, 29 % y 35 % más bajos en comparación con el posparto; durante el tercer trimestre de embarazo, los valores de C_{max} , AUC_{24h} y C_{min} fueron, respectivamente, 20 %, 31 % y 42 % más bajos en comparación con el posparto.

| Tabla 7: Resultados farmacocinéticos de rilpivirina total después de la administración de 25 mg de rilpivirina una vez al día como parte de un tratamiento antirretroviral, durante el segundo trimestre de embarazo, tercer trimestre de embarazo y posparto | | | |
|--|---|---|---|
| Resultados farmacocinéticos de rilpivirina total (media \pm SD, t_{max} : mediana [rango]) | Posparto (6-12 Semanas) (n = 11) | 2° Trimestre de embarazo (n = 15) | 3° Trimestre de embarazo (n = 13) |
| C_{min} , ng/ml | 84,0 \pm 58,8 | 54,3 \pm 25,8 | 52,9 \pm 24,4 |
| C_{max} , ng/ml | 167 \pm 101 | 121 \pm 45,9 | 123 \pm 47,5 |
| t_{max} , h | 4,00 (2,03-25,08) | 4,00 (1,00-9,00) | 4,00 (2,00-24,93) |
| AUC_{24h} , ng.h/ml | 2 714 \pm 1 535 | 1 792 \pm 711 | 1 762 \pm 662 |

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

La toxicidad hepática asociada con la inducción de enzimas hepáticos se observó en roedores. En perros, se identificaron efectos como la colestasis.

Estudios de toxicología para la reproducción

Los estudios realizados en animales no muestran indicios de toxicidad embrionaria ni fetal relevante o efecto sobre la función reproductora. No hubo teratogenia con rilpivirina en ratas ni conejos. Las exposiciones (basadas en el AUC) embrionario-fetal al nivel *NOAEL* (sin efectos adversos observados) en ratas y conejos fueron, respectivamente, 15 y 70 veces mayores que la exposición en seres humanos (de al menos 12 años de edad y más de 32 kg de peso) en la dosis recomendada de 25 mg una vez al día.

Carcinogénesis y mutagénesis

El potencial carcinogénico de rilpivirina se evaluó mediante la administración por sonda oral en ratones y ratas de hasta 104 semanas. Con las dosis más bajas evaluadas en los estudios de carcinogenicidad, las exposiciones sistémicas (basadas en el AUC) a rilpivirina fueron más de 12 veces (ratones) y más de 1,4 veces (ratas) superiores a la exposición esperada en humanos con una dosis de 25 mg una vez al día. No se observó ninguna neoplasia relacionada con el fármaco en las ratas. En los ratones, rilpivirina mostró una relación positiva con neoplasias hepatocelulares en ambos sexos. Los resultados hepatocelulares observados en los ratones pueden ser específicos de los roedores.

Rilpivirina ha dado negativo en ausencia y presencia de un sistema de activación metabólica en el análisis de mutación inversa de Ames *in vitro* y en el análisis de clastogenia en células de linfoma de ratón *in vitro*. Rilpivirina no provocó lesiones cromosómicas en la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo*.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica (E468)
Povidona K30 (E1201)
Polisorbato 20
Celulosa microcristalina silicificada (E460)
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento del comprimido

Lactosa monohidrato
Hipromelosa 2 910 6 mPa.s (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3 000
Triacetina (E1518)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) de 75 ml con cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños y precinto sellado por inducción. Cada caja contiene un frasco de 30 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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 DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/736/001

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

Fecha de la primera autorización: 28 de Noviembre de 2011
Fecha de la última renovación: 22 de Julio de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EDURANT 2,5 mg comprimidos dispersables

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido dispersable contiene hidrocloreuro de rilpivirina equivalente a 2,5 mg de rilpivirina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido dispersable contiene 5,51 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos dispersables

De color blanco a blanquecino, redondo de 6,5 mm, grabado en un lado con la inscripción “TMC” y “PED” en el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

EDURANT, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años de edad con un peso de al menos 14 kg e inferior a 25 kg y que no presentan mutaciones conocidas asociadas con resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN), y con una carga viral $\leq 100\ 000$ copias/ml de ARN del VIH 1 (ver secciones 4.4 y 5.1).

Se debe usar una prueba de resistencias genotípicas como guía para la utilización de EDURANT (ver secciones 4.4 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

La dosis recomendada de EDURANT en pacientes pediátricos de entre 2 y menos de 18 años de edad se basa en el peso corporal (ver Tabla 1). Los comprimidos dispersables de EDURANT 2,5 mg solo se deben administrar a pacientes pediátricos con un peso de al menos 14 kg e inferior a 25 kg. EDURANT se **debe dispersar en agua y se debe tomar con una comida** (ver sección 5.2).

Tabla 1: Dosis recomendada de EDURANT para pacientes pediátricos

| Peso corporal | Dosis (una vez al día con una comida) |
|---|---|
| Desde al menos 14 kg hasta menos de 20 kg | 12,5 mg al día (cinco comprimidos dispersables de 2,5 mg) |
| Desde al menos 20 kg hasta menos de 25 kg | 15 mg al día (seis comprimidos dispersables de 2,5 mg) |

Comprimidos recubiertos con película

EDURANT también está disponible en forma de comprimidos de 25 mg. EDURANT 25 mg comprimidos recubiertos con película se debe administrar a pacientes pediátricos y adultos con un peso de al menos 25 kg. Se ha observado que la biodisponibilidad de 1 comprimido recubierto con película de 25 mg es distinta de la de 10 comprimidos dispersables de 2,5 mg, por lo que no son intercambiables.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis de EDURANT dentro de las 12 horas desde la hora habitual de la toma, debe tomar el medicamento con una comida lo antes posible y reanudar la pauta posológica habitual. Si el paciente olvida tomar una dosis de EDURANT y ya han transcurrido más de 12 horas desde la hora habitual de la toma, no debe tomar la dosis omitida, sino reanudar la pauta posológica habitual.

Si un paciente vomita dentro de las 4 horas desde la toma del medicamento, debe tomar otra dosis de EDURANT con una comida. Si un paciente vomita pasadas más de 4 horas después de la toma del medicamento, no es necesario que el paciente tome otra dosis de EDURANT hasta la próxima dosis establecida.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

EDURANT ha sido principalmente estudiado en pacientes con función renal normal. No es necesario ajustar la dosis de rilpivirina en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Rilpivirina se debe utilizar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal. La combinación de rilpivirina con un inhibidor potente del CYP3A (por ejemplo, un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado con ritonavir) únicamente se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal si el beneficio supera el riesgo (ver sección 5.2).

El tratamiento con rilpivirina resultó en un precoz y pequeño aumento de la media de los niveles de creatinina sérica, la cual permaneció estable a lo largo del tiempo y no se consideró clínicamente relevante (ver sección 4.8).

Insuficiencia hepática

La información sobre el uso de EDURANT en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A o B de Child-Pugh) es limitada. No es necesario ajustar la dosis de EDURANT en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. EDURANT se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado EDURANT en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por lo tanto, no se recomienda utilizar EDURANT en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de EDURANT en niños menores de 2 años o con un peso inferior a 14 kg. No se dispone de datos

Embarazo

Durante el embarazo, se observaron exposiciones inferiores de rilpivirina, por lo tanto, se debe monitorizar la carga viral continuamente. Como alternativa, se podría considerar cambiar a otro régimen antirretroviral (ver las secciones 4.4, 4.6, 5.1 y 5.2)

Forma de administración

Los comprimidos dispersables de EDURANT se **deben dispersar en agua y se debe tomar con una comida** (ver sección 5.2). El paciente no debe masticar ni tragar enteros los comprimidos dispersables de EDURANT. Para facilitar la administración, la mezcla dispersa se puede diluir aún más con las siguientes bebidas o alimentos blandos: agua, leche, zumo de naranja o puré de manzana. Se deben seguir estas instrucciones:

- Ponga los comprimidos en un vaso y añada 5 ml (1 cucharadita) de agua a temperatura ambiente. No aplaste los comprimidos.
- Remueva el contenido del vaso con cuidado para dispersar los comprimidos. La mezcla se irá volviendo turbia.
- Tómese inmediatamente todo el medicamento que ha preparado o, para facilitar la administración, añada otros 5 ml (1 cucharadita) de agua o cualquiera de lo siguiente: leche, zumo de naranja o puré de manzana, previamente atemperados a temperatura ambiente. Remueva y tómese todo el medicamento inmediatamente. Puede utilizar una cuchara si es necesario.
- Asegúrese de que se toma toda la dosis y no queda medicamento en el vaso, si es necesario añada otros 5 ml (1 cucharadita) de agua o de la misma bebida (leche, zumo de naranja) o puré de manzana, remuévalo y bébaselo inmediatamente.

El paciente se debe tomar la dosis de medicamento inmediatamente. Si no se la toma inmediatamente, debe desechar la mezcla y preparar una nueva dosis de medicamento.

4.3 Contraindicaciones

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

EDURANT no se debe administrar conjuntamente con los siguientes medicamentos, dado que se pueden producir descensos significativos de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido a la inducción enzimática del CYP3A o del aumento del pH gástrico), lo que puede causar la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT (ver sección 4.5):

- los antiepilépticos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína
- los antimicobacterianos rifampicina y rifapentina
- inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol
- el glucocorticoide sistémico dexametasona, excepto como tratamiento de dosis única
- Hierba de San Juan o Hipérico (*Hypericum perforatum*).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fracaso virológico y desarrollo de resistencia

No se ha evaluado EDURANT en pacientes con fracaso virológico previo a cualquier otro tratamiento antirretroviral. El listado de mutaciones de resistencia asociadas a rilpivirina descrito en la sección 5.1 sólo debe guiar el uso de EDURANT en el tratamiento de los pacientes *naïve*.

En el análisis conjunto de eficacia de los ensayos fase 3 TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE) en adultos a las 96 semanas, los pacientes tratados con rilpivirina que presentaban al inicio del estudio una carga viral > 100 000 copias/ml tuvieron un mayor riesgo de fracaso virológico (18,2 % con rilpivirina frente a 7,9 % con efavirenz) en comparación con los pacientes que partían de una carga viral basal ≤ 100 000 copias/ml (5,7 % con rilpivirina frente a 3,6 % del grupo de efavirenz). El mayor riesgo de fracaso virológico en los pacientes del grupo de rilpivirina fue observado en las primeras 48 semanas de estos ensayos (ver sección 5.1). Los pacientes con una carga viral basal > 100 000 copias/ml que experimentaron fracaso virológico mostraron una frecuencia más elevada de aparición de resistencias a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN). El desarrollo de resistencia asociada a lamivudina/emtricitabina fue mayor en los pacientes que fracasaron virológicamente a rilpivirina que en los que fracasaron virológicamente a efavirenz (ver sección 5.1).

Los resultados del ensayo TMC278-C213 en adolescentes y pacientes pediátricos en general estuvieron en línea con estos datos. En el ensayo TMC278HTX2002 no se observaron fracasos virológicos (para más información ver sección 5.1).

Solamente los pacientes con probabilidad de presentar una buena adherencia al tratamiento antirretroviral se deben tratar con rilpivirina, dado que una adherencia subóptima puede conducir al desarrollo de resistencia y a la pérdida de opciones de tratamiento futuras.

Al igual que con otros antirretrovirales, la prueba de resistencias debe guiar el uso de rilpivirina (ver sección 5.1).

Efectos cardiovasculares

A dosis supra-terapéuticas (75 y 300 mg una vez al día), rilpivirina se ha asociado con una prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG) (ver secciones 4.5, 4.8 y 5.2). EDURANT a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no está asociado con un efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QTc. EDURANT se debe usar con precaución cuando se administra conjuntamente con medicamentos con riesgo conocido de *Torsade de pointes*.

Síndrome de reconstitución 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 reconstitución 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).

Embarazo

EDURANT se debe utilizar durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo. Se observaron exposiciones inferiores de rilpivirina al tomar 25 mg de rilpivirina una vez al día durante el embarazo. En los estudios de fase 3, la menor exposición a rilpivirina, similar a la observada durante el embarazo, se asocia con un aumento del riesgo de fracaso virológico, por lo tanto, se debe monitorizar la carga viral estrechamente (ver secciones 4.6, 5.1 y 5.2). Como alternativa, se podría considerar el cambio a otro régimen antirretroviral.

Información importante sobre algunos componentes de EDURANT

EDURANT contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa 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 a rilpivirina

La rilpivirina se metaboliza principalmente a través de las enzimas CYP3A del citocromo P450. Los medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A pueden afectar a la eliminación de rilpivirina (ver sección 5.2). Se ha observado que la administración conjunta de rilpivirina y medicamentos que inducen el CYP3A disminuye las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que podría reducir el efecto terapéutico de rilpivirina.

Se ha observado que la administración conjunta de rilpivirina y medicamentos que inhiben el CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

La administración conjunta de rilpivirina con medicamentos que elevan el pH gástrico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que podría reducir el efecto terapéutico de EDURANT.

Medicamentos afectados por el uso de rilpivirina

No es probable que rilpivirina a la dosis recomendada tenga un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de los medicamentos metabolizados por las enzimas del CYP.

Rilpivirina inhibe la glicoproteína-P *in vitro* (CI₅₀ es 9,2 µM). En un ensayo clínico, se observó que rilpivirina no afectó significativamente a la farmacocinética de digoxina. Sin embargo, no se puede descartar completamente la posibilidad de que rilpivirina pueda aumentar la exposición a otros medicamentos que son transportados por la glicoproteína-P que sean más sensibles a la inhibición de la glicoproteína-P intestinal, como por ejemplo, dabigatrán etexilato.

Rilpivirina, *in vitro*, es un inhibidor del transportador MATE-2K con un CI₅₀ < de 2,7 nM. Se desconocen actualmente las implicaciones clínicas de este resultado.

En la Tabla 2 se enumeran las interacciones conocidas y teóricas con determinados medicamentos antirretrovirales y otros tipos de medicamentos no retrovirales.

Tabla de interacciones

Los estudios de interacción únicamente se han llevado a cabo en adultos.

En la Tabla 2 se enumeran las interacciones entre rilpivirina y los medicamentos administrados de forma simultánea (el aumento se indica con “↑”, la reducción con “↓”, la ausencia de cambios con “↔”, no procede con “NP” y el intervalo de confianza con “IC”).

| Tabla 2: INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS | | |
|---|---|--|
| Medicamentos por áreas terapéuticas | Interacción Cambio en la media geométrica (%) | Recomendaciones relativas a la administración conjunta |
| ANTI-INFECCIOSOS | | |
| Antirretrovirales | | |
| <i>ITIAN/ITIAN[t] (VIH)</i> | | |
| Didanosina* [#] 400 mg una vez al día | AUC de didanosina ↑ 12 % C _{min} de didanosina NP C _{max} de didanosina ↔ AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↔ C _{max} de rilpivirina ↔ | No es necesario ajustar la dosis. Didanosina se debe administrar como mínimo dos horas antes o al menos cuatro horas después de rilpivirina. |
| Tenofovir disoproxil * [#] 245 mg una vez al día | AUC de tenofovir ↑ 23 % C _{min} de tenofovir ↑ 24 % C _{max} de tenofovir ↑ 19 % AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↔ C _{max} de rilpivirina ↔ | No es necesario ajustar la dosis. |
| Otros ITIAN (abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina y zidovudina) | No se han estudiado. No se espera que haya interacciones medicamentosas clínicamente relevantes. | No es necesario ajustar la dosis. |
| <i>ITINAN (VIH)</i> | | |
| ITINAN (delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina) | No se han estudiado. | No se recomienda administrar rilpivirina junto con otros ITINAN. |
| <i>IP (VIH) – potenciados con ritonavir a dosis bajas</i> | | |
| Darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg una vez al día | AUC de darunavir ↔ C _{min} de darunavir ↓ 11 % C _{max} de darunavir ↔ AUC de rilpivirina ↑ 130 % C _{min} de rilpivirina ↑ 178 % C _{max} de rilpivirina ↑ 79 % (inhibición de las enzimas del CYP3A) | El uso concomitante de rilpivirina con IP potenciados con ritonavir provoca un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, aunque no es necesario ajustar la dosis. |

| | | |
|--|---|---|
| Lopinavir/ritonavir (cápsula de gelatina blanda)*# 400/100 mg dos veces al día | AUC de lopinavir ↔ C _{min} de lopinavir ↓ 11 % C _{max} de lopinavir ↔ AUC de rilpivirina ↑ 52 % C _{min} de rilpivirina ↑ 74 % C _{max} de rilpivirina ↑ 29 % (inhibición de las enzimas del CYP3A) | |
| Otros IP potenciados (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir) | No se han estudiado. | |
| IP (VIH) – sin potenciar con ritonavir a dosis bajas | | |
| IP no potenciados (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir) | No se han estudiado. Es de esperar un aumento en la exposición de rilpivirina. (inhibición de las enzimas del CYP3A) | No es necesario ajustar la dosis. |
| Antagonistas de CCR5 | | |
| Maraviroc | No se ha estudiado. No se espera que haya una interacción medicamentosa clínicamente relevante. | No es necesario ajustar la dosis. |
| Inhibidores de la integrasa (VIH) | | |
| Raltegravir* | AUC de raltegravir ↑ 9 % C _{min} de raltegravir ↑ 27 % C _{max} de raltegravir ↑ 10 % AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↔ C _{max} de rilpivirina ↔ | No es necesario ajustar la dosis. |
| Otros fármacos antivirales | | |
| Ribavirina | No se ha estudiado. No se espera que haya una interacción medicamentosa clínicamente relevante. | No es necesario ajustar la dosis. |
| Simeprevir* | AUC de simeprevir ↔ C _{min} de simeprevir ↔ C _{max} de simeprevir ↑ 10 % AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↑ 25 % C _{max} de rilpivirina ↔ | No es necesario ajustar la dosis. |
| OTROS FÁRMACOS | | |
| ANTIPILEPTICOS | | |
| Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína | No se han estudiado. Se pueden esperar descensos significativos en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (inducción de las enzimas del CYP3A) | Rilpivirina no se debe administrar en combinación con estos antiepilépticos ya que la administración conjunta puede conducir a una pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3). |
| ANTIMICÓTICOS AZÓLICOS | | |
| Ketoconazol*# 400 mg una vez al día | AUC de ketoconazol ↓ 24 % C _{min} de ketoconazol ↓ 66 % C _{max} de ketoconazol ↔ (inducción del CYP3A debido a altas dosis de rilpivirina en el estudio) AUC de rilpivirina ↑ 49 % C _{min} de rilpivirina ↑ 76 % C _{max} de rilpivirina ↑ 30 % (inhibición de las enzimas del CYP3A) | A las dosis recomendada una vez al día no es necesario ajustar la dosis cuando rilpivirina se administra conjuntamente con ketoconazol. |

| | | |
|---|--|--|
| Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol | No se han estudiado. El uso concomitante de EDURANT con antifúngicos azólicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (inhibición de las enzimas del CYP3A) | No es necesario ajustar la dosis. |
| ANTIMICOBACTERIANOS | | |
| Rifampicina*# 600 mg una vez al día | AUC de rifampicina ↔ C _{min} de rifampicina NP C _{max} de rifampicina ↔ AUC de 25-desacetil-rifampicina ↓ 9 % C _{min} de 25-desacetil-rifampicina NP C _{max} de 25-desacetil-rifampicina ↔ AUC de rilpivirina ↓ 80 % C _{min} de rilpivirina ↓ 89 % C _{max} de rilpivirina ↓ 69 % (inducción de las enzimas del CYP3A) | Rilpivirina no se debe administrar en combinación con rifampicina ya que la administración conjunta es probable que conduzca a la pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3). |
| Rifapentina | No se ha estudiado. Son de esperar descensos significativos en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (inducción de las enzimas del CYP3A) | Rilpivirina no se debe administrar en combinación con rifapentina ya que la administración conjunta es probable que conduzca a la pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3). |
| ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS | | |
| Claritromicina Eritromicina | No se han estudiado. Es de esperar un aumento en la exposición de rilpivirina. (inhibición de las enzimas del CYP3A) | En la medida de lo posible, se considerará el uso de alternativas como azitromicina. |
| GLUCOCORTICOIDES | | |
| Dexametasona (sistémica, excepto el uso de dosis única) | No se ha estudiado. Es de esperar descensos dosis dependientes en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (inducción de las enzimas del CYP3A) | Rilpivirina no se debe administrar en combinación con dexametasona sistémica (excepto en una dosis única), ya que la administración conjunta puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3). Se deben considerar alternativas, especialmente en caso de uso prolongado. |
| INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES | | |
| Omeprazol*# 20 mg una vez al día | AUC de omeprazol ↓ 14 % C _{min} de omeprazol NP C _{max} de omeprazol ↓ 14 % AUC de rilpivirina ↓ 40 % C _{min} de rilpivirina ↓ 33 % C _{max} de rilpivirina ↓ 40 % (absorción reducida debido al aumento de pH gástrico) | Rilpivirina no se debe administrar en combinación con inhibidores de la bomba de protones ya que la administración conjunta es probable que conduzca a la pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3). |
| Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol | No se han estudiado. Son de esperar descensos significativos en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (absorción reducida debido al aumento de pH gástrico) | |
| ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES-H₂ | | |
| Famotidina*# dosis única de 40 mg administrada 12 horas antes de rilpivirina | AUC de rilpivirina ↓ 9 % C _{min} de rilpivirina NP C _{max} de rilpivirina ↔ | La combinación de rilpivirina y antagonistas de los receptores H ₂ se debe usar con especial precaución. Solamente se deben utilizar los |

| | | |
|--|--|--|
| Famotidina*# dosis única de 40 mg administrada 2 horas antes de rilpivirina | AUC de rilpivirina ↓ 76 % C _{min} de rilpivirina NP C _{max} de rilpivirina ↓ 85 % (absorción reducida debido al aumento de pH gástrico) | antagonistas de los receptores H ₂ que se puedan administrar una vez al día. Con la toma de antagonistas de los receptores H ₂ se debe cumplir una pauta posológica estricta, al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de rilpivirina. |
| Famotidina*# dosis única de 40 mg administrada 4 horas después de rilpivirina | AUC de rilpivirina ↑ 13 % C _{min} de rilpivirina NP C _{max} de rilpivirina ↑ 21 % | |
| Cimetidina Nizatidina Ranitidina | No se han estudiado. (absorción reducida debido al aumento de pH gástrico) | |
| ANTIÁCIDOS | | |
| Antiácidos (p. ej., hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato cálcico) | No se han estudiado. Son de esperar descensos significativos en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (absorción reducida debido al aumento de pH gástrico) | La combinación de rilpivirina y antiácidos se debe usar con especial precaución. Los antiácidos solamente se deben administrar al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de rilpivirina. |
| ANALGÉSICOS NARCÓTICOS | | |
| Metadona* 60-100 mg una vez al día, dosis individualizada | AUC de R(-) metadona ↓ 16 % C _{min} de R(-) metadona ↓ 22 % C _{max} de R(-) metadona ↓ 14 % AUC de rilpivirina ↔ * C _{min} de rilpivirina ↔ * C _{max} de rilpivirina ↔ * * datos basados en controles históricos | No es necesario ajustar la dosis cuando se inicia la administración conjunta de metadona con rilpivirina. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cercano ya que es posible que tenga que ajustarse el tratamiento de mantenimiento con metadona en algunos pacientes. |
| ANTIARRÍTMICOS | | |
| Digoxina* | AUC de digoxina ↔ C _{min} de digoxina NP C _{max} de digoxina ↔ | No es necesario ajustar la dosis. |
| ANTICOAGULANTES | | |
| Dabigatrán etexilato | No se ha estudiado. No se puede descartar el riesgo de incrementos en las concentraciones de dabigatrán en plasma. (inhibición de gp-P intestinal) | La combinación de rilpivirina y dabigatrán etexilato se debe usar con precaución. |
| ANTIDIABÉTICOS | | |
| Metformina* dosis única de 850 mg | AUC de metformina ↔ C _{min} de metformina NP C _{max} de metformina ↔ | No es necesario ajustar la dosis. |
| HIERBAS MEDICINALES | | |
| Hierba de San Juan o Hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>) | No se ha estudiado. Son de esperar descensos significativos de las concentraciones de rilpivirina en plasma. (inducción de las enzimas del CYP3A) | Rilpivirina no se debe administrar en combinación con productos que contengan Hipérico ya que la administración conjunta puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina (ver sección 4.3). |
| ANALGÉSICOS | | |
| Paracetamol*# dosis única de 500 mg | AUC de paracetamol ↔ C _{min} de paracetamol NP C _{max} de paracetamol ↔ AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↑ 26 % C _{max} de rilpivirina ↔ | No es necesario ajustar la dosis. |

| ANTICONCEPTIVOS ORALES | | |
|---|---|-----------------------------------|
| Etinilestradiol* 0,035 mg una vez al día Noretindrona* 1 mg una vez al día | AUC de etinilestradiol ↔ C _{min} de etinilestradiol ↔ C _{max} de etinilestradiol ↑ 17 % AUC de noretindrona ↔ C _{min} de noretindrona ↔ C _{max} de noretindrona ↔ AUC de rilpivirina ↔ * C _{min} de rilpivirina ↔ * C _{max} de rilpivirina ↔ * * datos basados en controles históricos | No es necesario ajustar la dosis. |
| INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA | | |
| Atorvastatina*# 40 mg una vez al día | AUC de atorvastatina ↔ C _{min} de atorvastatina ↓ 15 % C _{max} de atorvastatina ↑ 35 % AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↔ C _{max} de rilpivirina ↓ 9 % | No es necesario ajustar la dosis. |
| INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 (PDE-5) | | |
| Sildenafil*# dosis única de 50 mg | AUC de sildenafil ↔ C _{min} de sildenafil NP C _{max} de sildenafil ↔ AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↔ C _{max} de rilpivirina ↔ | No es necesario ajustar la dosis. |
| Vardenafilo Tadalafilo | No se han estudiado. | No es necesario ajustar la dosis. |

* La interacción entre rilpivirina y el medicamento se ha evaluado en un ensayo clínico. Todas las demás interacciones farmacológicas que se muestran son estimaciones.

Este estudio de interacciones se ha realizado con una dosis superior a la recomendada de rilpivirina con el fin de evaluar el máximo efecto en el medicamento administrado concomitantemente. La recomendación posológica es aplicable a la dosis recomendada de rilpivirina una vez al día.

† Este estudio de interacciones se ha realizado con una dosis superior a la recomendada de rilpivirina.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

La información disponible sobre el potencial de interacciones farmacodinámicas entre rilpivirina y los medicamentos que prolongan el intervalo QTc en el ECG es limitada. En un ensayo en voluntarios sanos se ha demostrado que las dosis supratrapéuticas de rilpivirina (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día) prolongan el intervalo QTc en el ECG (ver sección 5.1). EDURANT se debe usar con precaución cuando se administra conjuntamente con un medicamento que tiene un riesgo conocido de *Torsade de pointes*.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Una cantidad moderada de datos en mujeres embarazadas (entre 300-1 000 resultados en embarazo) no han mostrado malformaciones o toxicidad fetal/neonatal asociadas a rilpivirina (ver las secciones 4.4, 5.1 y 5.2). Durante el embarazo, se observaron exposiciones inferiores de rilpivirina, por lo tanto, se debe monitorizar la carga viral continuamente.

Los estudios realizados en animales no muestran toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

El uso de rilpivirina se puede considerar durante el embarazo, si fuera necesario.

Lactancia

Se desconoce si rilpivirina se excreta en la leche materna. Rilpivirina se excreta en la leche de ratas. Teniendo en cuenta las posibles reacciones adversas para el lactante, se debe aconsejar a las madres no dar el pecho si están recibiendo rilpivirina.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos.

Fertilidad

No existen datos en humanos disponibles acerca del efecto de rilpivirina sobre la fertilidad. En los estudios realizados en animales no se han observado efectos clínicamente relevantes sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de EDURANT sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se han notificado casos de fatiga, mareos y somnolencia en algunos de los pacientes que tomaban EDURANT y esto se debe tener en cuenta cuando se valore la capacidad de un paciente para conducir o manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Durante el programa de desarrollo clínico (1 368 pacientes que participaron en los ensayos de fase 3 controlados TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE)), el 55,7 % de los sujetos experimentaron al menos una reacción adversa a la medicación (ver sección 5.1). Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas con mayor frecuencia (≥ 2 %) y de al menos intensidad moderada fueron depresión (4,1 %), cefalea (3,5 %), insomnio (3,5 %), exantema (2,3 %), y dolor abdominal (2,0 %). Las RAM graves más frecuentes relacionadas con el tratamiento fueron notificadas en 7 (1,0 %) de los pacientes que recibían rilpivirina. La mediana de duración de la exposición fue de 104,3 semanas en los pacientes del grupo de rilpivirina y de 104,1 semanas en los pacientes del grupo de efavirenz. La mayoría de las RAM ocurrieron durante las primeras 48 semanas de tratamiento.

Las alteraciones de laboratorio que aparecieron durante el tratamiento (grado 3 o grado 4) consideradas como RAM que se comunicaron en pacientes tratados con EDURANT fueron amilasa pancreática elevada (3,8 %), AST elevada (2,3 %), ALT elevada (1,6 %), colesterol LDL elevado (en ayunas, 1,5 %), recuento de leucocitos disminuido (1,2 %), lipasa elevada (0,9 %), bilirrubina elevada (0,7 %), triglicéridos elevados (en ayunas, 0,6 %), hemoglobina disminuida (0,1 %), recuento de plaquetas disminuido (0,1 %), y colesterol total elevado (en ayunas, 0,1 %).

Tabla resumen de reacciones adversas

Las RAM notificadas en pacientes adultos tratados con rilpivirina se resumen en la Tabla 3. Las RAM se enumeran mediante la clasificación por órganos y sistemas y por 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 $< 1/100$). Dentro de cada categoría de frecuencia, las RAM se presentan en orden decreciente de frecuencia.

| Tabla 3: RAM notificadas en pacientes adultos <i>naïve</i> infectados por el VIH-1 tratados con rilpivirina (análisis conjunto a las 96 semanas de los ensayos de fase 3 ECHO y THRIVE) N = 686 | | |
|--|--------------------------------|---|
| Clasificación por órganos y sistemas | Categoría de frecuencia | RAM (Rilpivirina + TB) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | frecuentes | recuento de leucocitos disminuido hemoglobina disminuida recuento de plaquetas disminuido |

| | | |
|---|-----------------|--|
| Trastornos del sistema inmunológico | poco frecuentes | síndrome de reconstitución inmune |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | muy frecuentes | colesterol total elevado (en ayunas) colesterol LDL elevado (en ayunas) |
| | frecuentes | apetito disminuido triglicéridos elevados (en ayunas) |
| Trastornos psiquiátricos | muy frecuentes | insomnio |
| | frecuentes | sueños anormales depresión trastornos del sueño estado de ánimo deprimido |
| Trastornos del sistema nervioso | muy frecuentes | cefalea mareos |
| | frecuentes | somnolencia |
| Trastornos gastrointestinales | muy frecuentes | náuseas amilasa pancreática elevada |
| | frecuentes | dolor abdominal vómitos lipasa elevada molestia abdominal boca seca |
| Trastornos hepatobiliares | muy frecuentes | transaminasa elevada |
| | frecuentes | bilirrubina elevada |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | frecuentes | erupción |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | frecuentes | fatiga |

TB = tratamiento de base

N = número de pacientes

Alteraciones analíticas

En el análisis a las 96 semanas de los ensayos fase 3 ECHO y THRIVE, en el grupo de rilpivirina la variación media con respecto al valor basal del colesterol total (en ayunas) fue de 5 mg/dl, del colesterol HDL (en ayunas) de 4 mg/dl, del colesterol LDL (en ayunas) de 1 mg/dl y de los triglicéridos (en ayunas) de -7 mg/dl.

Descripción de las reacciones adversas descritas

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).

Población pediátrica (de 12 a menos de 18 años de edad)

Cohorte 1 de TMC278-C213

La evaluación de seguridad se basa en el análisis en la semana 48 de la cohorte 1 del ensayo en fase 2, abierto, de un único grupo, TMC278-C213, en el cual 36 pacientes adolescentes infectados por el VIH-1 *naïve* al tratamiento antirretroviral que pesaban al menos 32 kg recibieron rilpivirina (25 mg una vez al día) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 5.1). La mediana de duración de exposición para los pacientes fue 63,5 semanas. No hubo pacientes que interrumpieran el tratamiento debido a RAM. No se identificaron nuevas RAM en comparación con las observadas en adultos.

La mayoría de las RAM fueron de grado 1 o 2. Las RAM notificadas con mayor frecuencia en la cohorte 1 del ensayo TMC278-C213 (todos los grados, mayor que o igual a 10 %) fueron cefalea (19,4 %), depresión (19,4 %), somnolencia (13,9 %), y náuseas (11,1 %). No se notificaron alteraciones en los parámetros de laboratorio de grado 3-4 para AST/ALT ni RAM de grado 3-4 por aumento de transaminasas.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en el análisis en la semana 240 de la cohorte 1 del ensayo TMC278-C213 en adolescentes.

Población pediátrica (de 2 a menos de 12 años de edad)

Cohorte 2 de TMC278-C213

La cohorte 2 del ensayo en fase 2, abierto, de un único grupo, TMC278-C213 se diseñó para evaluar la seguridad de las dosis de rilpivirina ajustadas según el peso de 12,5, 15 y 25 mg una vez al día en pacientes infectados por el VIH 1 *naïve* al tratamiento antirretroviral (de 6 a menos de 12 años de edad y con un peso de al menos 17 kg) (ver sección 5.1). La mediana de duración de exposición de los pacientes en el análisis de la semana 48 (incluida la extensión posterior a la semana 48) fue de 69,5 (rango de 35 a 218) semanas.

Todas las RAM fueron de carácter leve o moderado. Independientemente de su gravedad, en al menos 2 participantes se notificaron las siguientes RAM: apetito disminuido (3/18, 16,7 %), vómitos (2/18, 11,1 %), ALT elevada (2/18, 11,1 %), AST elevada (2/18, 11,1 %) y erupción cutánea (2/18, 11,1 %). No hubo pacientes que interrumpieran el tratamiento debido a RAM. No se identificaron nuevas RAM en comparación con las observadas en adultos.

TMC278HTX2002

El ensayo abierto de fase 2 de un único grupo, TMC278HTX2002, se diseñó para evaluar la seguridad de las dosis de rilpivirina ajustadas según el peso de 12,5, 15 y 25 mg una vez al día en pacientes infectados por el VIH-1 con supresión viral (de 2 a menos de 12 años de edad y con un peso de al menos 10 kg) (ver sección 5.1). La mediana de duración de exposición de los pacientes en el análisis de la semana 48 fue de 48,4 (rango de 47 a 52) semanas.

Todas las RAM fueron de carácter leve o moderado. Independientemente de su gravedad, en al menos 2 participantes se notificaron las siguientes RAM: vómitos (4/26, 15,4 %), dolor abdominal (3/26, 11,5 %), náuseas (2/26, 7,7 %), ALT elevada (3/26, 11,5 %), AST elevada (2/26, 7,7 %) y apetito disminuido (2/26, 7,7 %). No hubo pacientes que interrumpieran el tratamiento debido a RAM. No se identificaron nuevas RAM en comparación con las observadas en adultos.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de rilpivirina en niños menores de 2 años o con un peso inferior a 14 kg.

Otras poblaciones especiales

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

En los pacientes coinfectados por los virus de la hepatitis B o C tratados con rilpivirina, la incidencia de elevaciones de las enzimas hepáticas fue mayor que en los pacientes tratados con rilpivirina que no estaban coinfectados. Se observó esto mismo en el grupo de efavirenz. La exposición farmacocinética de rilpivirina fue similar en los pacientes coinfectados y en los no coinfectados.

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 nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No hay un antídoto específico para la sobredosis de EDURANT. La experiencia en relación con la sobredosis de rilpivirina en el ser humano es limitada. Los síntomas de sobredosis pueden incluir cefaleas, náuseas, mareo y/o sueños anormales. El tratamiento de la sobredosis de rilpivirina consiste en medidas de soporte generales que comprenden vigilancia de las constantes vitales y el ECG (intervalo QT) y observación del estado clínico del paciente. El control adicional se debe hacer según se indique clínicamente o lo recomiende el Centro Nacional de Toxicología, si se dispone. Dado que rilpivirina presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis logre 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 análogos de nucleósido, código ATC: J05AG05.

Mecanismo de acción

Rilpivirina es un ITINAN diarilpirimidínico del VIH-1. La actividad de rilpivirina se basa en una inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1. Rilpivirina no inhibe las polimerasas α , β y γ del ADN celular humano.

Actividad antiviral *in vitro*

Rilpivirina mostró actividad frente a muestras de laboratorio de cepas salvajes (*wild-type*) del VIH-1 en una línea de linfocitos T plenamente infectada con una mediana de CE_{50} para el VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Aunque rilpivirina mostró una actividad *in vitro* limitada frente al VIH-2 con valores de CE_{50} comprendidos entre 2 510 y 10 830 nM (de 920 a 3 970 ng/ml), no se recomienda el tratamiento de la infección por el VIH-2 con rilpivirina al no disponerse de datos clínicos.

Rilpivirina también mostró actividad antiviral contra una amplia variedad de cepas primarias del VIH-1 del grupo M (subtipos A, B, C, D, F, G, H) con valores de CE_{50} comprendidos entre 0,07 y 1,01 nM (de 0,03 a 0,37 ng/ml) y contra cepas primarias del grupo O con valores de CE_{50} que oscilaron entre 2,88 y 8,45 nM (de 1,06 a 3,10 ng/ml).

Resistencia

En cultivo celular

Se seleccionaron cepas resistentes a rilpivirina en cultivos celulares a partir de cepas salvajes (*wild-type*) de VIH-1 de diferentes orígenes y subtipos, así como VIH-1 resistente a los ITINAN. Las mutaciones asociadas a resistencia más frecuentes que aparecieron fueron L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C y M230I.

La resistencia a rilpivirina se estableció como el valor de *fold change* (FC) de la CE_{50} por encima del corte biológico (*biological cut off*, BCO) del ensayo.

En pacientes adultos naïve

Para el análisis de resistencia, se utilizó una definición más amplia de fracaso virológico que la empleada en el análisis principal de eficacia. En el análisis conjunto de resistencias a la semana 48 de los estudios de fase 3, 62 pacientes con fracaso virológico (de un total de 72) del grupo de rilpivirina presentaban datos sobre resistencias en el momento basal y en el momento del fracaso. En este análisis, las mutaciones asociadas a resistencia (MAR) a los ITINAN que aparecieron en al menos 2 fracasos virológicos a rilpivirina fueron: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y y F227C. En los estudios, la presencia de las mutaciones V90I y V189I en el momento basal

no afectó a la respuesta. La mutación E138K apareció más frecuentemente durante el tratamiento con rilpivirina, fundamentalmente en combinación con la mutación M184I. En el análisis a la semana 48, 31 de los 62 fracasos virológicos a rilpivirina tenían MAR tanto a ITINAN como a ITIAN; 17 de estos 31 eran una combinación de E138K y M184I. Las mutaciones más frecuentes fueron las mismas en el análisis en la semana 48 que en la semana 96.

En el análisis conjunto de resistencias a las 96 semanas, se observaron tasas más bajas de fracaso virológico en las segundas 48 semanas que en las primeras 48 semanas de tratamiento. Desde la semana 48 a la semana 96, se produjeron 24 (3,5 %) y 14 (2,1 %) nuevos fracasos virológicos en el grupo de rilpivirina y efavirenz respectivamente. De estos fracasos virológicos, 9 de 24 y 4 de 14 eran de pacientes con una carga viral en el momento basal < 100 000 copias/ml, respectivamente.

En pacientes pediátricos naïve de 12 a menos de 18 años de edad

En el análisis de resistencias en la semana 240 de la cohorte 1 de TMC278-C213, se observaron MAR a rilpivirina en el 46,7 % (7/15) de los pacientes con fracaso virológico y con datos genotípicos posteriores al momento basal. Todos los pacientes con MAR a rilpivirina también presentaron al menos 1 MAR a los ITIAN durante el tratamiento en el último momento posterior al momento basal con datos genotípicos.

En pacientes pediátricos naïve de 6 a menos de 12 años de edad

En el análisis final de resistencia de la cohorte 2 de TMC278-C213, se observaron MAR a rilpivirina en el 83,3 % (5/6) de los pacientes con datos genotípicos posteriores al momento basal; de ellas, 2/6 se produjeron en las primeras 48 semanas y 4 pacientes con MAR a rilpivirina también presentaron al menos 1 MAR a los ITIAN durante el tratamiento en el último momento posterior al momento basal con datos genotípicos.

En pacientes pediátricos con supresión viral de 2 a menos de 12 años de edad

En el ensayo TMC278HTX2002, ninguno de los sujetos experimentó fracaso virológico y no se observó la aparición de resistencias durante el tratamiento.

Teniendo en cuenta todos los datos *in vitro* e *in vivo* disponibles en pacientes *naïve*, las siguientes mutaciones asociadas a resistencia, si están presentes en el momento basal, pueden afectar a la actividad de rilpivirina: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I y M230L. Estas mutaciones asociadas a resistencia a rilpivirina sólo deben guiar el uso de EDURANT en el tratamiento de pacientes *naïve*. Estas mutaciones asociadas a resistencia fueron obtenidas a partir de datos *in vivo* de pacientes *naïve* y, por lo tanto, no se pueden usar como predicción de la actividad de rilpivirina en pacientes con fracaso virológico.

Como con otros medicamentos antirretrovirales, la prueba de resistencias debe guiar el uso de EDURANT.

Resistencia cruzada

Virus con mutaciones de resistencia a los ITINAN

Entre un conjunto de 67 cepas de laboratorio recombinantes del VIH-1 con una mutación en las posiciones de RT asociadas a resistencia a los ITINAN, incluidas las más frecuentes K103N e Y181C, rilpivirina mostró actividad antiviral frente a 64 (96 %) de estas cepas. Las únicas mutaciones asociadas a resistencia que se asociaron a una pérdida de sensibilidad a rilpivirina fueron: K101P, Y181I e Y181V. La presencia de K103N, por sí misma, no produjo una reducción en la sensibilidad a rilpivirina, sin embargo, la combinación de K103N y L100I resultó en una reducción de 7 veces la sensibilidad a rilpivirina.

Cepas clínicas recombinantes

Rilpivirina conservó la sensibilidad (FC \leq punto de corte biológico) en el 62 % de 4 786 cepas clínicas recombinantes del VIH-1 resistentes a efavirenz y/o a nevirapina.

Pacientes adultos naïve infectados por el VIH-1

En el análisis conjunto de resistencias a las 96 semanas de los estudios de fase 3 (ECHO y THRIVE), 42 de los 86 pacientes con fracaso virológico durante el tratamiento con rilpivirina mostraron resistencia a rilpivirina (análisis genotípico). En estos pacientes, se observó la siguiente resistencia cruzada fenotípica a otros ITINAN: etravirina 32/42, efavirenz 30/42 y nevirapina 16/42. En pacientes con carga viral basal $\leq 100\ 000$ copias/ml, 9 de los 27 pacientes con fracaso virológico durante el tratamiento con rilpivirina mostraron resistencia a rilpivirina (análisis genotípico), con la siguiente frecuencia de resistencia cruzada fenotípica: etravirina 4/9, efavirenz 3/9 y nevirapina 1/9.

Efectos en el electrocardiograma

El efecto de rilpivirina a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día sobre el intervalo QTcF se evaluó en un ensayo aleatorizado, cruzado, controlado con placebo y con tratamiento activo (moxifloxacino 400 mg una vez al día), realizado en 60 adultos sanos, mediante 13 mediciones durante 24 horas en estado de equilibrio. EDURANT a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no se asocia a un efecto clínicamente relevante en el QTc.

Cuando se estudiaron dosis supraterapéuticas de 75 mg una vez al día y de 300 mg una vez al día de rilpivirina en adultos sanos, las diferencias medias máximas ajustadas en el tiempo (límite de confianza superior del 95 %) en el intervalo QTcF con respecto al placebo tras la corrección por el valor basal fueron de 10,7 (15,3) y 23,3 (28,4) ms, respectivamente. La administración en estado de equilibrio de rilpivirina en dosis de 75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día produjo una C_{max} media unas 2,6 veces y 6,7 veces, respectivamente, mayor que la C_{max} media en estado de equilibrio observada con la dosis recomendada de 25 mg una vez al día de rilpivirina.

Eficacia clínica y seguridad

Población adulta

Pacientes naïve adultos

La demostración de la eficacia de rilpivirina se basa en los análisis de los datos a 96 semanas de 2 ensayos en fase 3 aleatorizados, doble ciego, con control activo: TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE). Los ensayos tuvieron un diseño idéntico, con la excepción del tratamiento de base (TB). En el análisis de eficacia a las 96 semanas, se evaluó la tasa de respuesta virológica [carga viral indetectable confirmada (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml)] en los pacientes tratados con rilpivirina 25 mg una vez al día, junto con un tratamiento de base, en comparación con los pacientes tratados con efavirenz 600 mg una vez al día junto con un tratamiento de base. Se observó una eficacia similar con rilpivirina en todos los ensayos en los que se demostró la no-inferioridad frente a efavirenz.

Se incluyeron pacientes *naïve* infectados por el VIH-1 que presentaban una carga viral plasmática (ARN del VIH-1) $\geq 5\ 000$ copias/ml y se comprobó si presentaban sensibilidad a los ITIAN(t) y ausencia de mutaciones específicas asociadas a resistencia a ITINAN. En el ensayo ECHO, el tratamiento de base consistió en los ITIAN(t) tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina. En el ensayo THRIVE, el tratamiento de base consistió en 2 ITIAN(t) seleccionados por el investigador: tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina o zidovudina más lamivudina o abacavir más lamivudina. En ECHO, la aleatorización se estratificó en función de la carga viral. En THRIVE, la aleatorización se estratificó atendiendo a la carga viral y al tratamiento de base con ITIAN(t).

En el análisis se incluyeron 690 pacientes del estudio ECHO y 678 pacientes del THRIVE, los cuales habían completado 96 semanas de tratamiento o lo habían interrumpido antes.

En el análisis conjunto de los estudios ECHO y THRIVE, las características demográficas y basales estaban equilibradas entre el grupo de rilpivirina y el grupo de efavirenz. En la Tabla 4 se muestran las características basales de los pacientes de los grupos de rilpivirina y efavirenz.

| Tabla 4: Características basales de los pacientes adultos <i>naïve</i> infectados por el VIH-1 incluidos en los ensayos ECHO y THRIVE (análisis conjunto) | | |
|--|---|-----------------------------------|
| | Datos conjuntos de los ensayos ECHO y THRIVE | |
| | Rilpivirina + TB N = 686 | Efavirenz + TB N = 682 |
| Características basales de los pacientes | | |
| Mediana de carga viral plasmática de VIH-1 basal (intervalo), log ₁₀ copias/ml | 5,0 (2-7) | 5,0 (3-7) |
| Mediana del recuento de linfocitos CD4+ basal (intervalo), x 10 ⁶ células/l | 249 (1-888) | 260 (1-1 137) |
| Porcentaje de pacientes con: coinfección por el virus de la hepatitis B/C | 7,3 % | 9,5 % |
| Porcentaje de pacientes con los siguientes tratamientos de base: | | |
| tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina | 80,2 % | 80,1 % |
| zidovudina más lamivudina | 14,7 % | 15,1 % |
| abacavir más lamivudina | 5,1 % | 4,8 % |

TB = tratando de base

La Tabla 5 presentada a continuación muestra los resultados del análisis de eficacia a las 48 semanas y a las 96 semanas en los pacientes tratados con rilpivirina y los tratados con efavirenz a partir de los datos conjuntos de los ensayos ECHO y THRIVE. La tasa de respuesta (carga viral indetectable confirmada < 50 copias/ml (ARN del VIH-1)) a las 96 semanas fue comparable entre el grupo de rilpivirina y el grupo de efavirenz. La incidencia del fracaso virológico fue más alta en el grupo de rilpivirina que en el grupo de efavirenz en la semana 96; sin embargo, la mayoría de los fracasos virológicos ocurrieron dentro de las primeras 48 semanas de tratamiento. Las interrupciones de tratamiento debido a acontecimientos adversos fueron más elevadas en el grupo de efavirenz a las 96 semanas que en el grupo de rilpivirina. La mayoría de las interrupciones ocurrieron en las primeras 48 semanas de tratamiento.

| Tabla 5: Resultado virológico en sujetos adultos en los ensayos ECHO y THRIVE (datos conjuntos a las 48 semanas (primario) y análisis a las 96 semanas; ITT-TLOVR*) | | | | | | |
|--|--|-----------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|
| | Resultado del análisis a las 48 semanas | | | Resultado del análisis a las 96 semanas | | |
| | Rilpivirina + TB N = 686 | Efavirenz + TB N = 682 | Diferencia observada (IC del 95 %)± | Rilpivirina + TB N = 686 | Efavirenz + TB N = 682 | Diferencia observada (IC del 95 %)± |
| Respuesta (carga viral VIH-1 confirmada < 50 copias/ml) ^{§#} | 84,3 % (578/686) | 82,3 % (561/682) | 2,0 (-2,0; 6,0) | 77,6 % (532/686) | 77,6 % (529/682) | 0 (-4,4; 4,4) |
| No-respuesta | | | | | | |
| Fracaso virológico [†] | | | | | | |
| General | 9,0 % (62/686) | 4,8 % (33/682) | ND | 11,5 % (79/686) | 5,9 % (40/682) | ND |
| ≤ 100 000 | 3,8 % (14/368) | 3,3 % (11/330) | ND | 5,7 % (21/368) | 3,6 % (12/329) | ND |
| > 100 000 | 15,1 % (48/318) | 6,3 % (22/352) | ND | 18,2 % (58/318) | 7,9 % (28/353) | ND |
| Muerte | 0,1 % (1/686) | 0,4 % (3/682) | ND | 0,1 % (1/686) | 0,9 % (6/682) | ND |
| Retirada por acontecimientos adversos (AA) | 2,0 % (14/686) | 6,7 % (46/682) | ND | 3,8 % (26/682) | 7,6 % (52/682) | ND |
| Retirada por motivos no relacionados con AA [‡] | 4,5 % (31/686) | 5,7 % (39/682) | ND | 7,0 % (48/682) | 8,1 % (55/682) | ND |

| Respuesta por subcategoría | | | | | | |
|---|---------------------|---------------------|------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|
| Por tratamiento de base con ITIAN | | | | | | |
| Tenofovir/ emtricitabina | 83,5 % (459/550) | 82,4 % (450/546) | 1,0 (-3,4; 5,5) | 76,9 % (423/550) | 77,3 % (422/546) | -0,4 % (-5,4; 4,6) |
| Zidovudina/ lamivudina | 87,1 % (88/101) | 80,6 % (83/103) | 6,5 (-3,6; 16,7) | 81,2 % (82/101) | 76,7 % (79/103) | 4,5 % (-6,8; 15,7) |
| Abacavir/ lamivudina | 88,6 % (31/35) | 84,8 % (28/33) | 3,7 (-12,7; 20,1) | 77,1 % (27/35) | 84,8 % (28/33) | -7,7 % (-26,7; 11,3) |
| Por carga viral al inicio (copias/ml) | | | | | | |
| ≤ 100 000 | 90,2 % (332/368) | 83,6 % (276/330) | 6,6 (1,6; 11,5) | 84,0 % (309/368) | 79,9 % (263/329) | 4,0 (-1,7; 9,7) |
| > 100 000 | 77,4 % (246/318) | 81,0 % (285/352) | -3,6 (-9,8; 2,5) | 70,1 % (223/318) | 75,4 % (266/353) | -5,2 (-12,0; 1,5) |
| Por recuento de CD4 al inicio (x 10⁶ células/l) | | | | | | |
| < 50 | 58,8 % (20/34) | 80,6 % (29/36) | -21,7 (-43,0; -0,5) | 55,9 % (19/34) | 69,4 % (25/36) | -13,6 (-36,4; 9,3) |
| ≥ 50-< 200 | 80,4 % (156/194) | 81,7 % (143/175) | -1,3 (-9,3; 6,7) | 71,1 % (138/194) | 74,9 % (131/175) | -3,7 (-12,8; 5,4) |
| ≥ 200-< 350 | 86,9 % (272/313) | 82,4 % (253/307) | 4,5 (-1,2; 10,2) | 80,5 % (252/313) | 79,5 % (244/307) | 1,0 (-5,3; 7,3) |
| ≥ 350 | 90,3 % (130/144) | 82,9 % (136/164) | 7,4 (-0,3; 15,0) | 85,4 % (123/144) | 78,7 % (129/164) | 6,8 (-1,9; 15,4) |

TB = tratamiento de base; IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes por grupo de tratamiento; ND = no determinada.

* Intención de tratar, tiempo hasta la pérdida de la respuesta virológica.

± Basado en una aproximación normal.

§ Pacientes que alcanzaron una respuesta virológica (dos cargas virales consecutivas < 50 copias/ml) y la mantuvieron hasta la semana 48/96.

Diferencia prevista en las tasas de respuesta para el análisis a las 48 semanas (IC del 95 %): 1,6 % (-2,2 %; 5,3 %) y para el análisis a las 96 semanas: -0,4 % (-4,6 %; 3,8 %); ambos valor de $p < 0,0001$ (ausencia de inferioridad en un margen del 12 %) a partir del modelo de regresión logística, incluidos los factores de estratificación y el estudio.

† Fracaso virológico en el análisis conjunto de eficacia: incluye pacientes que presentaron un repunte (carga viral confirmada ≥ 50 copias/ml después de ser respondedores), o pacientes en los que nunca llegó a alcanzarse la supresión viral (carga viral < 50 copias/ml no confirmada, en pacientes con tratamiento en curso o que interrumpieron debido a falta o pérdida de eficacia).

‡ por ejemplo, pérdida de seguimiento, incumplimiento, retirada del consentimiento.

En la semana 96, el cambio medio desde el momento basal en el recuento de CD4+ fue de $+228 \times 10^6$ células/l en el grupo de rilpivirina y $+219 \times 10^6$ células/l en el grupo de efavirenz en el análisis conjunto de los ensayos ECHO y THRIVE [diferencia de tratamiento estimada (IC del 95 %): 11,3 (-6,8; 29,4)].

En la Tabla 6 se muestran los resultados de resistencias y los genotipos pareados (basal y en el momento del fracaso) de aquellos pacientes que fracasaron virológicamente según protocolo, obtenidos del análisis conjunto de resistencia desde la semana 96.

| Tabla 6: Resultados de resistencias por tratamiento de base con ITIAN (datos conjuntos obtenidos a partir de los ensayos ECHO y THRIVE en los análisis de resistencia a las 96 semanas) | | | | |
|--|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------|
| | tenofovir/ emtricitabina | zidovudina/ lamivudina | abacavir/ lamivudina | Todos* |
| Tratados con rilpivirina | | | | |
| Resistencia [#] a emtricitabina/lamivudina % (n/N) | 6,9 (38/550) | 3,0 (3/101) | 8,6 (3/35) | 6,4 (44/686) |
| Resistencia a rilpivirina % (n/N) | 6,5 (36/550) | 3,0 (3/101) | 8,6 (3/35) | 6,1 (42/686) |
| Tratados con efavirenz | | | | |
| Resistencia a emtricitabina/lamivudina % (n/N) | 1,1 (6/546) | 1,9 (2/103) | 3,0 (1/33) | 1,3 (9/682) |

| | | | | |
|------------------------------------|--------------|-------------|------------|--------------|
| Resistencia a efavirenz % (n/N) | 2,4 (13/546) | 2,9 (3/103) | 3,0 (1/33) | 2,5 (17/682) |
|------------------------------------|--------------|-------------|------------|--------------|

* El número de pacientes con fracaso virológico y genotipos pareados (basal y fracaso) fueron 71, 11 y 4 para rilpivirina y 30, 10 y 2 para efavirenz, para las pautas con tenofovir/emtricitabina, zidovudina/lamivudina y abacavir/lamivudina, respectivamente.

La resistencia fue definida como la aparición de cualquier mutación asociada a resistencia en caso de fracaso.

Para aquellos pacientes en los que la terapia con rilpivirina ha fracasado y que han desarrollado resistencia a rilpivirina, se ha observado una resistencia cruzada a otros ITINAN aprobados (etravirina, efavirenz, nevirapina).

El ensayo clínico TMC278-C204 fue un ensayo en fase 2b aleatorizado y con control activo realizado en pacientes adultos *naïve* infectados por el VIH-1 que consta de 2 partes: una parte inicial de búsqueda de dosis parcialmente enmascarada [dosis enmascaradas de (rilpivirina)] de hasta 96 semanas, seguida de una parte abierta a largo plazo. En la parte abierta del ensayo, los pacientes aleatorizados originalmente a una de las tres dosis de rilpivirina fueron tratados con rilpivirina 25 mg una vez al día, junto con un tratamiento de base, una vez que se hubo seleccionado la dosis para los ensayos de fase 3. Los pacientes del grupo control recibieron efavirenz 600 mg una vez al día además de un tratamiento de base en las dos partes del ensayo. El tratamiento de base consistió en 2 ITIAN(t) seleccionados por el investigador: zidovudina más lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina.

En el ensayo TMC278-C204 se incluyeron 368 pacientes adultos *naïve* infectados por el VIH-1 que presentaban un valor de carga viral en plasma $\geq 5\ 000$ copias/ml, que habían recibido previamente un tratamiento con ITIAN(t) o un inhibidor de la proteasa durante ≤ 2 semanas y no habían utilizado previamente ITINAN; se comprobó si presentaban sensibilidad a los ITIAN(t) y ausencia de mutaciones asociadas a resistencia específicas a ITINAN.

A las 96 semanas, la proporción de pacientes que presentaban valores de carga viral VIH-1 < 50 copias/ml era del 76 % entre los tratados con rilpivirina 25 mg (N = 93) y del 71 % entre los tratados con efavirenz (N = 89). El aumento medio con respecto al valor basal del recuento de CD4+ fue de 146×10^6 células/l en los pacientes tratados con rilpivirina 25 mg y de 160×10^6 células/l en los que recibieron efavirenz.

Entre los pacientes que presentaron respuesta en la semana 96, el 74 % de los pacientes que recibieron rilpivirina mantuvieron carga viral indetectable (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) en la semana 240 comparado con el 81 % de los pacientes que recibieron efavirenz. No se identificaron problemas de seguridad en los análisis de la semana 240.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos naïve de 12 a menos de 18 años de edad

La farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de rilpivirina 25 mg una vez al día, en combinación con un tratamiento de base elegido por el investigador que contenía 2 ITIAN, fue evaluado en la cohorte 1 del ensayo TMC278-C213, un ensayo de fase 2, abierto de un único grupo en pacientes adolescentes infectados por el VIH-1 *naïve* al tratamiento antirretroviral que pesaban al menos 32 kg. Este análisis incluyó a 36 pacientes que habían completado al menos 48 semanas de tratamiento o habían suspendido definitivamente el tratamiento previamente.

Los 36 pacientes tenían una mediana de edad de 14,5 años (rango: 12 a 17 años), y fueron el 55,6 % mujeres, el 88,9 % de raza negra y el 11,1 % de raza asiática. La mediana de la carga viral (ARN del VIH-1) plasmática basal fue $4,8 \log_{10}$ copias por ml, y la mediana del recuento de CD4+ basal fue 414×10^6 células/l (rango: 25 a 983×10^6 células/l).

En la Tabla 7 se resumen los resultados virológicos en la semana 48 y en la semana 240 de la cohorte 1 del ensayo TMC278-C213. Seis pacientes discontinuaron el tratamiento debido al fracaso virológico hasta la semana 48 y 3 pacientes lo discontinuaron después de la semana 48. Un paciente

discontinúo el tratamiento debido a un acontecimiento adverso en la semana 48, y ningún otro paciente lo discontinuó debido a acontecimientos adversos en el análisis a las 240 semanas.

| | Semana 48 N = 36 | Semana 240 N = 32 |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Respuesta (carga viral VIH-1 confirmada < 50 copias/ml) § | 72,2 % (26/36) | 43,8 % (14/32) |
| ≤ 100 000 | 78,6 % (22/28) | 48 % (12/25) |
| > 100 000 | 50 % (4/8) | 28,6 % (2/7) |
| No-respuesta | | |
| Fracaso virológico ‡ | | |
| General | 22,2 % (8/36) | 50 % (16/32) |
| ≤ 100 000 | 17,9 % (5/28) | 48 % (12/25) |
| > 100 000 | 37,5 % (3/8) | 57,1 % (4/7) |
| Incremento del recuento de células CD4+ (media) | 201,2 × 10 ⁶ células/l | 113,6 × 10 ⁶ células/l |

N = número de pacientes por grupo de tratamiento.

* Intención de tratar, tiempo hasta la pérdida de la respuesta virológica.

§ Pacientes que alcanzaron respuesta virológica (dos cargas virales consecutivas < 50 copias/ml) y mantenidas hasta la semana 48 y semana 240.

‡ Fracaso virológico en el análisis de eficacia: incluye pacientes que presentaron un rebrote virológico (carga viral confirmada ≥ 50 copias/ml después de responder al tratamiento), o pacientes en los que nunca llegó a alcanzarse la supresión viral (carga viral no confirmada < 50 copias/ml, en pacientes con tratamiento en curso o que interrumpieron debido a falta o pérdida de eficacia).

Pacientes pediátricos naïve de 6 a menos de 12 años de edad

La farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de rilpivirina a dosis ajustadas según el peso de 12,5, 15 y 25 mg una vez al día, en combinación con un tratamiento de base elegido por el investigador que contenía 2 ITIAN, se evaluaron en la cohorte 2 de TMC278-C213, un ensayo de fase 2, abierto de un único grupo en pacientes pediátricos de 6 a menos de 12 años de edad y con un peso de al menos 17 kg, infectados por el VIH-1 y naïve al tratamiento antirretroviral. El análisis de la semana 48 incluyó a 18 pacientes, 17 (94,4 %) de ellos completaron el periodo de tratamiento de 48 semanas y 1 (5,6 %) paciente interrumpió el estudio antes de tiempo por haberse alcanzado un criterio de valoración virológico. Los 18 pacientes tenían una mediana de edad de 9,0 años (rango: 6 a 11 años) y una mediana del peso al inicio del ensayo de 25 kg (rango: 17 a 51 kg). El 88,9 % eran de raza negra y el 38,9 % eran mujeres. La mediana de la carga viral plasmática basal fue de 55 400 (rango: 567 a 149 000) copias/ml y la mediana del recuento basal absoluto de células CD4+ fue de 432,5 × 10⁶ células/l (rango: 12 a 2 068 × 10⁶ células/l).

El número de pacientes con <50 copias/ml de ARN del VIH-1 en la semana 48 fue de 13/18 (72,2 %), mientras que 3/18 (16,7 %) pacientes tenían ≥50 copias/ml de ARN del VIH-1 en la semana 48. Dos pacientes no tenían datos de carga viral en la semana 48, pero permanecieron en el estudio. La carga viral de estos 2 participantes era <50 copias/ml después de la semana 48. La mediana del aumento de CD4+ en la semana 48 con respecto al valor basal fue de 220 × 10⁶ células/l (rango: -520 a 635 × 10⁶ células/l).

Pacientes pediátricos con supresión viral de 2 a menos de 12 años de edad

La farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de rilpivirina a dosis ajustadas según el peso de 12,5, 15 y 25 mg una vez al día, en combinación con un tratamiento de base elegido por el investigador, fueron evaluadas en el ensayo TMC278HTX2002, un ensayo de fase 2, abierto, de un único grupo en pacientes pediátricos de 2 a menos de 12 años de edad y con un peso de al menos 10 kg, infectados por el VIH-1 y con supresión viral. Todos los participantes completaron el tratamiento de 48 semanas.

Los 26 pacientes tenían una mediana de edad de 9,9 años, el 61,5 % eran varones, el 50 % de raza negra, el 26,9 % de raza asiática y el 23,1 % de raza blanca. La mediana del peso al inicio del ensayo era de 28,1 kg (rango: 16 a 60 kg). La carga viral plasmática basal del VIH-1 era indetectable (<50 copias/ml) en 25 (96,2 %) pacientes y 1 (3,8 %) participante tenía una carga viral plasmática basal ≥ 50 copias/ml (125 copias/ml). La mediana del recuento basal absoluto de células CD4+ fue de $881,5 \times 10^6$ células/l (rango: 458 a $1\,327 \times 10^6$ células/l).

Los 26 participantes tratados con rilpivirina (en combinación con un tratamiento de base), permanecieron virológicamente suprimidos (carga viral plasmática < 50 copias/ml) en la semana 48. La mediana del cambio del recuento de células CD4+ en la semana 48 con respecto al valor basal fue de $-27,5 \times 10^6$ células/l (rango: -275 a 279×10^6 células/l).

Embarazo

Rilpivirina en combinación con un tratamiento de base fue evaluado en un ensayo clínico de 19 mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre y posparto. Los datos de farmacocinética demuestran que la exposición total (AUC) de rilpivirina como parte de un tratamiento antirretroviral era aproximadamente un 30 % inferior durante el embarazo comparado con el posparto (6-12 semanas). La respuesta virológica en general se mantuvo a lo largo del estudio: de los 12 sujetos que completaron el estudio, 10 estaban suprimidos al final del estudio; en las otras 2 pacientes se observó un aumento de la carga viral durante el posparto, debido a un posible cumplimiento terapéutico subóptimo en al menos uno de los casos. No se produjo transmisión de madre a hijo en los 10 recién nacidos de madres que completaron el ensayo y para las cuales el estatus de VIH estaba disponible. Rilpivirina fue bien tolerada durante el embarazo y posparto. No hubo nuevos hallazgos de seguridad comparados con el perfil de seguridad conocido de rilpivirina en adultos infectados por el VIH-1 (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de rilpivirina se han evaluado en adultos sanos y en pacientes *naïve* con supresión viral infectados por el VIH-1 con ≥ 6 años de edad y ≥ 16 kg de peso. La exposición a rilpivirina fue en general menor en los pacientes infectados por el VIH-1 que en los voluntarios sanos.

Absorción

Tras la administración oral, la concentración plasmática máxima de rilpivirina se alcanza por lo general en el plazo de 4-5 horas. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de EDURANT.

Efecto de los alimentos sobre la absorción

La exposición a rilpivirina fue aproximadamente un 40 % menor cuando EDURANT se administró en ayunas en comparación con una comida calórica normal (533 kcal) o con una comida hipercalórica y rica en grasas (928 kcal). Cuando EDURANT se tomó con solo una bebida nutricional rica en proteínas, la exposición fue un 50 % menor que cuando se tomó con una comida. EDURANT se debe tomar con una comida para lograr una absorción óptima.

La administración de los comprimidos de 2,5 mg dispersados en agua en ayunas o tras consumir yogur redujo la exposición un 31 % y un 28 %, respectivamente, en comparación con la administración tras una comida calórica normal (533 kcal). La administración de EDURANT en ayunas o únicamente con una bebida nutricional o yogur puede disminuir las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que podría reducir el efecto terapéutico de EDURANT (ver sección 4.2).

Distribución

Rilpivirina se une aproximadamente en un 99,7 % a las proteínas plasmáticas *in vitro*, principalmente a la albúmina. No se ha evaluado en seres humanos la distribución de rilpivirina en otros compartimentos que no sean el plasma (p. ej., líquido cefalorraquídeo, secreciones genitales).

Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que rilpivirina experimenta fundamentalmente un metabolismo oxidativo mediado por el sistema del citocromo P450 (CYP) 3A.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal de rilpivirina es de 45 horas aproximadamente. Tras la administración oral de dosis únicas de ¹⁴C-rilpivirina, se recuperó en las heces y la orina un promedio del 85 % y el 6,1 % de la radiactividad, respectivamente. En las heces, se detectó un promedio del 25 % de la dosis administrada de rilpivirina intacta. En la orina se detectaron únicamente cantidades mínimas de rilpivirina intacta (< 1 % de la dosis).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Población pediátrica

La farmacocinética de rilpivirina en pacientes pediátricos de entre 6 y menos de 18 años de edad y con un peso de al menos 16 kg, *naïve* al tratamiento antirretroviral o con supresión viral infectados por el VIH-1, que recibieron la pauta posológica de rilpivirina recomendada según el peso, fue comparable o superior (un AUC un 39 % superior, según el modelo farmacocinético) a la de los pacientes adultos *naïve* infectados por el VIH-1.

No se ha evaluado formalmente la farmacocinética de rilpivirina en los pacientes pediátricos menores de 6 años de edad o con un peso inferior a 16 kg.

Sexo

No se han observado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de rilpivirina entre varones y mujeres.

Raza

El análisis de farmacocinética poblacional de rilpivirina en pacientes infectados por el VIH indicó que la raza no tiene un efecto clínicamente relevante en la exposición a rilpivirina.

Insuficiencia hepática

Rilpivirina se metaboliza y elimina fundamentalmente por vía hepática. En un ensayo en el que se compararon 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child Pugh) con 8 controles equiparados, y 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child Pugh) con 8 controles equiparados, la exposición a dosis múltiples de rilpivirina fue un 47 % mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve y un 5 % mayor en aquellos con insuficiencia hepática moderada. Sin embargo, no se puede descartar que la exposición a rilpivirina farmacológicamente activa y sin unir a proteínas se vea significativamente aumentada en insuficiencia hepática moderada.

No se requiere ajuste de la dosis, pero se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado EDURANT en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por consiguiente, no se recomienda utilizar EDURANT en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Coinfección por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que la infección simultánea por el virus de la hepatitis B y/o C no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la exposición a rilpivirina.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética de rilpivirina en pacientes con insuficiencia renal. La eliminación renal de rilpivirina es insignificante. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal, se debe utilizar EDURANT con precaución, ya que la concentración plasmática puede

umentar debido a la alteración de la absorción, distribución y/o metabolismo del fármaco secundaria a la disfunción renal. La combinación de EDURANT con un inhibidor potente del CYP3A únicamente se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal si el beneficio es mayor que el riesgo. Dado que rilpivirina presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, no es probable que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal incrementen su eliminación de forma significativa (ver sección 4.2).

Embarazo y posparto

La exposición de rilpivirina total después de la ingesta de 25 mg de rilpivirina una vez al día como parte de un régimen antirretroviral fue inferior durante el embarazo (similar durante el segundo y tercer trimestre) comparado con el posparto (ver Tabla 8). El descenso en los parámetros farmacocinéticos de rilpivirina libre (es decir, activa) durante el embarazo comparado al posparto fue menos pronunciado que para la rilpivirina total.

En mujeres que recibieron 25 mg de rilpivirina una vez al día durante el segundo trimestre de embarazo, los valores intraindividuales medios para C_{max} , AUC_{24h} y C_{min} de rilpivirina total fueron, respectivamente, 21 %, 29 % y 35 % más bajos en comparación con el posparto; durante el tercer trimestre de embarazo, los valores de C_{max} , AUC_{24h} y C_{min} fueron, respectivamente, 20 %, 31 % y 42 % más bajos en comparación con el posparto.

| Tabla 8: Resultados farmacocinéticos de rilpivirina total después de la administración de 25 mg de rilpivirina una vez al día como parte de un tratamiento antirretroviral, durante el segundo trimestre de embarazo, tercer trimestre de embarazo y posparto | | | |
|--|---|--|--|
| Resultados farmacocinéticos de rilpivirina total (media \pm SD, t_{max}: mediana [rango]) | Posparto (6-12 Semanas) (n = 11) | 2° Trimestre de embarazo (n = 15) | 3° Trimestre de embarazo (n = 13) |
| C_{min} , ng/ml | 84,0 \pm 58,8 | 54,3 \pm 25,8 | 52,9 \pm 24,4 |
| C_{max} , ng/ml | 167 \pm 101 | 121 \pm 45,9 | 123 \pm 47,5 |
| t_{max} , h | 4,00 (2,03-25,08) | 4,00 (1,00-9,00) | 4,00 (2,00-24,93) |
| AUC_{24h} , ng.h/ml | 2 714 \pm 1 535 | 1 792 \pm 711 | 1 762 \pm 662 |

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

En roedores, se observó toxicidad hepática asociada con la inducción de enzimas hepáticos. En perros, se identificaron efectos como la colestasis.

Estudios de toxicología para la reproducción

Los estudios realizados en animales no muestran indicios de toxicidad embrionaria ni fetal relevante o efecto sobre la función reproductora. No hubo teratogenia con rilpivirina en ratas ni conejos. Las exposiciones (basadas en el AUC) embrionario-fetal al nivel *NOAEL* (sin efectos adversos observados) en ratas y conejos fueron, respectivamente, 15 y 70 veces mayores que la exposición en seres humanos (de más de 12 años de edad) en la dosis recomendada.

Carcinogénesis y mutagénesis

El potencial carcinogénico de rilpivirina se evaluó mediante la administración por sonda oral en ratones y ratas de hasta 104 semanas. Con las dosis más bajas evaluadas en los estudios de carcinogenicidad, las exposiciones sistémicas (basadas en el AUC) a rilpivirina fueron más de 12 veces (ratones) y más de 1,4 veces (ratas) superiores a la exposición esperada en humanos a la dosis recomendada. No se observó ninguna neoplasia relacionada con el fármaco en las ratas. En los ratones, rilpivirina mostró una relación positiva con neoplasias hepatocelulares en ambos sexos. Los resultados hepatocelulares observados en los ratones pueden ser específicos de los roedores.

Rilpivirina ha dado negativo en ausencia y presencia de un sistema de activación metabólica en el análisis de mutación inversa de Ames *in vitro* y en el análisis de clastogenia en células de linfoma de

ratón *in vitro*. Rilpivirina no provocó lesiones cromosómicas en la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo*.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Croscarmelosa sódica (E468)
Lactosa monohidrato
Manitol (E421)
Celulosa microcristalina (E460)
Polisorbato 20
Povidona K30 (E1201)
Laurilsulfato de sodio (E487)
Fumarato de estearilo y sodio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster unidosis a prueba de niños perforado de alu/alu con desecante integrado en la capa interior y una lámina despegable de papel de aluminio. Cada blíster contiene 10 comprimidos dispersables. Cada caja contiene 90 comprimidos dispersables.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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 DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/736/002

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

Fecha de la primera autorización: 28 de noviembre de 2011

Fecha de la última renovación: 22 de julio de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Italia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EDURANT 25 mg comprimidos recubiertos con película
rilpivirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene hidrocloreuro de rilpivirina equivalente a 25 mg de rilpivirina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/736/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

edurant 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN DE CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EDURANT 25 mg comprimidos recubiertos con película
rilpivirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene hidrocloreuro de rilpivirina equivalente a 25 mg de rilpivirina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/736/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN 2,5 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EDURANT 2,5 mg comprimidos dispersables
rilpivirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene hidrocloreuro de rilpivirina equivalente a 2,5 mg de rilpivirina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

90 comprimidos dispersables

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños. Dispersar en líquido
No masticar
No tragar entero

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/736/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

edurant 2,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES

BLISTER 2,5 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EDURANT 2,5 mg comprimidos dispersables
rilpivirina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

EDURANT 25 mg comprimidos recubiertos con película rilpivirina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es EDURANT y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EDURANT
3. Cómo tomar EDURANT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EDURANT
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es EDURANT y para qué se utiliza

EDURANT contiene rilpivirina que se emplea en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Perteneció a un grupo de medicamentos contra el VIH denominados inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN). EDURANT actúa reduciendo la cantidad de VIH en su cuerpo.

EDURANT se utiliza combinado con otros medicamentos contra el VIH para tratar a adultos, adolescentes y niños de al menos 25 kg de peso infectados por el VIH.

Su médico le explicará la combinación de medicamentos más conveniente para usted.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EDURANT

No tome EDURANT si es alérgico a rilpivirina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

No tome EDURANT en combinación con ninguno de los siguientes medicamentos dado que ellos pueden afectar a la forma en la que EDURANT u otros medicamentos actúan:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína (medicamentos para tratar la epilepsia y evitar las convulsiones)
- rifampicina, rifapentina (medicamentos para tratar ciertas infecciones bacterianas como la tuberculosis)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inhibidores de la bomba de protones que son medicamentos que se usan para prevenir y tratar las úlceras de estómago, el ardor de estómago o la enfermedad por reflujo ácido)
- dexametasona (un corticosteroide que se emplea para tratar diversos trastornos, como la inflamación y las reacciones alérgicas) cuando se usa por vía oral o inyectable, salvo en una dosis única
- productos que contienen Hierba de San Juan o Hipérico (*Hypericum perforatum*) (una planta medicinal que se emplea para la depresión).

Si está tomando alguno de estos medicamentos, consulte a su médico posibles alternativas.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar EDURANT.

EDURANT no cura la infección por el VIH. Forma parte de un tratamiento que reduce la cantidad de virus en la sangre.

EDURANT se ha empleado únicamente en un número reducido de pacientes de 65 años o mayores. Si pertenece a este grupo de edad, consulte con su médico sobre el uso de EDURANT.

Informe a su médico sobre su situación

Compruebe los puntos siguientes e informe a su médico si se encuentra en alguna de estas situaciones.

- Informe a su médico si tiene o ha tenido **enfermedades del hígado**, incluidas las hepatitis B y/o C, y/o **enfermedades del riñón**. Su médico evaluará la gravedad de su enfermedad hepática o renal antes de decidir si puede tomar EDURANT.
- Informe a su médico inmediatamente si observa algún **síntoma de infección** (por ejemplo, fiebre, escalofríos, sudores). Algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y antecedentes de infecciones oportunistas pueden presentar signos y síntomas de inflamación debidos a infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, lo que le permite combatir las infecciones que pudiera haber aunque no hayan manifestado síntomas evidentes.
- Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.
- Informe a su médico si está tomando algún medicamento que pueda causar un latido irregular del corazón potencialmente mortal (Torsade de pointes).

Niños

No se debe utilizar EDURANT en niños menores de 2 años de edad o de menos de 14 kg de peso, ya que no se ha evaluado en estos pacientes.

Otros medicamentos y EDURANT

Debe tomar EDURANT junto con otros medicamentos contra el VIH. Su médico le informará de los fármacos contra el VIH que pueden combinarse con EDURANT y juntos decidirán qué combinación cumple mejor sus necesidades. Siga las instrucciones del médico cuidadosamente.

Algunos medicamentos pueden afectar a las concentraciones en sangre de EDURANT cuando se toman a la vez que EDURANT.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

No se recomienda combinar EDURANT con otros inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINAN) como delavirdina, efavirenz, etravirina y nevirapina.

Los efectos de EDURANT o de otros medicamentos pueden resultar afectados si toma EDURANT junto con cualquiera de los siguientes medicamentos. Informe a su médico si toma:

- rifabutina (un medicamento utilizado para tratar algunas infecciones bacterianas). Si está tomando este medicamento mientras toma EDURANT, lea con detenimiento cómo tomar

EDURANT en la sección 3 “Instrucciones de uso correcto en adultos y adolescentes (de 12 años a 18 años)”.

- claritromicina, eritromicina (antibióticos)
- cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina (antagonistas de los receptores H₂ que se emplean para tratar las úlceras de estómago o intestino o para aliviar el ardor de estómago por reflujo ácido). Si está tomando estos medicamentos, lea con detenimiento la forma de uso en la sección 3 “Instrucciones de uso correcto en adultos y adolescentes (de 12 años a 18 años)”.
- antiácidos (utilizados para tratar enfermedades relacionadas con el ácido del estómago; por ejemplo, hidróxido de aluminio / magnesio, carbonato cálcico). Si está tomando estos medicamentos, lea con detenimiento la forma de uso en la sección 3 “Instrucciones de uso correcto en adultos y adolescentes (de 12 años a 18 años)”.
- metadona (utilizado para el tratamiento de la abstinencia y dependencia narcótica)
- dabigatrán etexilato (anticoagulante).

Informe a su médico si toma alguno de los medicamentos arriba mencionados.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o si planifica quedarse embarazada, comuníquesele inmediatamente a su médico. Las mujeres embarazadas deben valorar el uso de EDURANT con su médico.

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, debe consultar con su médico lo antes posible.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Algunos pacientes pueden experimentar cansancio, mareo o somnolencia durante el tratamiento con EDURANT. No conduzca o utilice máquinas si siente cansancio, mareo o somnolencia mientras tome EDURANT.

EDURANT contiene lactosa y sodio

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

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

3. Cómo tomar EDURANT

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Instrucciones de uso correcto en adultos, adolescentes y niños (de al menos 25 kg de peso)

EDURANT también está disponible en forma de comprimidos dispersables para pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años con un peso de al menos 14 kg e inferior a 25 kg (**ver las instrucciones de uso separadas**). Los comprimidos recubiertos con película y los comprimidos dispersables no son lo mismo. No reemplace el comprimido recubierto con película de 25 mg por diez comprimidos dispersables de 2,5 mg.

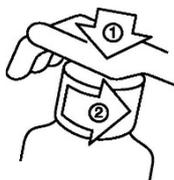
La dosis recomendada de EDURANT es de un comprimido una vez al día.

EDURANT **se debe tomar con una comida**. Es importante tomarlo con comida para alcanzar las concentraciones correctas del principio activo en su cuerpo. Una bebida nutricional (aunque sea rica en proteínas) por sí sola no sustituye a una comida.

Hay cuatro situaciones que requieren una atención especial:

1. **Si toma rifabutina** (un medicamento utilizado para tratar algunas infecciones bacterianas), tome dos comprimidos de EDURANT una vez al día. Cuando deje de tomar rifabutina, tome un comprimido de EDURANT una vez al día. En caso de duda pregunte a su médico o farmacéutico.
2. **Si toma un antiácido** (un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido del estómago, como hidróxido de aluminio / magnesio o carbonato cálcico). Tome el antiácido al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de EDURANT (ver sección 2 “Uso de EDURANT con otros medicamentos”).
3. **Si toma un antagonista de los receptores H₂** (medicamentos que se usan para tratar úlceras de estómago o intestino o para aliviar el ardor de estómago debido al reflujo ácido; por ejemplo, cimetidina, famotidina, nizatidina o ranitidina). Tome el antagonista de los receptores H₂ al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de EDURANT (ver sección 2 “Uso de EDURANT con otros medicamentos”). Los antagonistas de los receptores H₂ no deben tomarse en pautas administradas dos veces al día. Pregunte a su médico si existe algún otro tratamiento.
4. **Si toma didanosina** (un medicamento para el tratamiento de la infección por VIH), no se requiere ajuste de dosis. La didanosina debe administrarse con el estómago vacío al menos dos horas antes o al menos cuatro horas después de EDURANT (el cual se debe tomar con una comida).

Retirada del tapón a prueba de niños



El frasco lleva un tapón a prueba de niños. Puede abrirse empujando el tapón de rosca y girándolo al mismo tiempo en sentido contrario a las agujas del reloj.

Si toma más EDURANT del que debe

Informe inmediatamente a su médico o a su farmacéutico. En caso de sobredosis, usted puede tener dolor de cabeza, náuseas, mareos y/o sueños anormales.

Si olvidó tomar EDURANT

Si se da cuenta **en las 12 horas siguientes a la hora habitual de la toma de EDURANT**, tome el comprimido lo antes posible. El comprimido de EDURANT se debe tomar con una comida. Después tome la dosis siguiente como de costumbre. Si se da cuenta **después de 12 horas**, no tome esa dosis y continúe con las siguientes de la forma acostumbrada.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si vomita y han pasado menos de 4 horas desde la toma de EDURANT, tome otro comprimido con comida. Si usted vomita y han pasado más de 4 horas después de la toma de EDURANT, no es necesario tomar otro comprimido hasta la próxima dosis establecida.

Contacte con su médico si tiene alguna duda sobre qué hacer si olvida una dosis o vomita.

No interrumpa el tratamiento con EDURANT

¡El tratamiento para el VIH no cura la infección por VIH! No interrumpa el tratamiento con EDURANT sin consultar antes con su médico. Aunque se sienta mejor, no deje de tomar EDURANT ni los demás medicamentos contra el VIH. Si lo hiciera, podría aumentar el riesgo de que el virus se haga resistente. Consulte primero a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (**pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas**):

- dolor de cabeza
- náuseas
- dificultad para conciliar el sueño (insomnio)
- sensación de mareo
- alteraciones en una de las pruebas hepáticas habituales (transaminasas)
- aumento en el colesterol y/o amilasa pancreática en su sangre

Frecuentes (**pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas**):

- sueños anormales
- erupción cutánea
- dolor de estómago
- depresión
- sensación de cansancio
- vómitos
- sensación de somnolencia
- pérdida del apetito
- trastornos del sueño
- molestias de estómago
- sensación de depresión
- sequedad de boca
- recuento bajo en las células blancas de la sangre y/o plaquetas, disminución de la hemoglobina en su sangre, aumento de los triglicéridos, lipasa y/o bilirrubina en su sangre

Poco frecuentes (**pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas**):

- signos o síntomas de inflamación o infección, por ejemplo fiebre, escalofríos, sudores (síndrome de reconstitución inmune).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de EDURANT

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de EDURANT

- El principio activo es rilpivirina en forma de hidrocloreto de rilpivirina. Cada comprimido de EDURANT contiene hidrocloreto de rilpivirina equivalente a 25 mg de rilpivirina.
- Los demás componentes del núcleo del comprimido recubierto con película son lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica (E468), povidona K30 (E1201), polisorbato 20, celulosa microcristalina silicificada (E460) y estearato de magnesio (E470b). El recubrimiento del comprimido contiene lactosa monohidrato, hipromelosa 2910 6 mPa.s (E464), dióxido de titanio (E171), macrogol 3 000 y triacetina (E1518).

Aspecto del producto y contenido del envase

Comprimido recubierto con película de color blanco a blanquecino, redondo, biconvexo, grabado con la inscripción "TMC" en una cara y "25" en la otra.

Frasco a prueba de niños con 30 comprimidos recubiertos con película.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la Fabricación

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssenhu@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Prospecto: información para el usuario

EDURANT 2,5 mg comprimidos dispersables rilpivirina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento (o su hijo), porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted (o a su hijo), y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted (o su hijo), ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos (o su hijo), consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- La información de este prospecto es para usted o para su hijo, pero en el prospecto solemos decir simplemente “usted”.

Contenido del prospecto:

1. Qué es EDURANT y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EDURANT
3. Cómo tomar EDURANT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EDURANT
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es EDURANT y para qué se utiliza

EDURANT contiene “rilpivirina” que se emplea en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Pertenece a un grupo de medicamentos contra el VIH denominados inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN). EDURANT actúa reduciendo la cantidad de VIH en su cuerpo.

EDURANT se utiliza combinado con otros medicamentos contra el VIH para tratar a niños y adolescentes menores de 18 años con un peso de al menos 14 kg e inferior a 25 kg infectados por el VIH.

Su médico le explicará la combinación de medicamentos más conveniente para usted.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EDURANT

No tome EDURANT si es alérgico a rilpivirina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

No tome EDURANT en combinación con ninguno de los siguientes medicamentos dado que ellos pueden afectar a la forma en la que EDURANT u otros medicamentos actúan:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína (medicamentos para tratar la epilepsia y evitar las convulsiones)
- rifampicina, rifapentina (medicamentos para tratar ciertas infecciones bacterianas como la tuberculosis)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inhibidores de la bomba de protones que son medicamentos que se usan para prevenir y tratar las úlceras de estómago, el ardor de estómago o la enfermedad por reflujo ácido)
- dexametasona (un corticosteroide que se emplea para tratar diversos trastornos, como la inflamación y las reacciones alérgicas) cuando se usa por vía oral o inyectable, salvo en una dosis única

- productos que contienen Hierba de San Juan o Hipérico (una planta medicinal que se emplea para la depresión).

No tome EDURANT si se le aplica alguno de los puntos anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar EDURANT. Pregunte a su médico sobre posibles alternativas a los medicamentos mencionados anteriormente.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar EDURANT.

EDURANT no cura la infección por el VIH. Forma parte de un tratamiento que reduce la cantidad de virus en la sangre.

Informe a su médico sobre su situación

Compruebe los puntos siguientes e informe a su médico si se encuentra en alguna de estas situaciones.

- Informe a su médico si tiene o ha tenido **enfermedades del hígado**, incluidas las hepatitis B y/o C, y/o **enfermedades del riñón**. Su médico evaluará la gravedad de su enfermedad hepática o renal antes de decidir si puede tomar EDURANT.
- Informe a su médico inmediatamente si observa algún **síntoma de infección** (por ejemplo, fiebre, escalofríos, sudores). Algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y antecedentes de infecciones oportunistas pueden presentar signos y síntomas de inflamación debidos a infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, lo que le permite combatir las infecciones que pudiera haber aunque no hayan manifestado síntomas evidentes.
- Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.
- Informe a su médico si está tomando algún medicamento que pueda causar un latido irregular del corazón potencialmente mortal (*Torsade de pointes*).

Niños

No se debe utilizar EDURANT en niños menores de 2 años de edad o de menos de 14 kg de peso, ya que no se ha evaluado en estos pacientes.

Otros medicamentos y EDURANT

Debe tomar EDURANT junto con otros medicamentos contra el VIH. Su médico le informará de los fármacos contra el VIH que pueden combinarse con EDURANT y juntos decidirán qué combinación cumple mejor sus necesidades. Debe seguir las instrucciones del médico cuidadosamente.

Algunos medicamentos pueden afectar a las concentraciones en sangre de EDURANT cuando se toman a la vez que EDURANT.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

No se recomienda combinar EDURANT con otros inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINAN) como delavirdina, efavirenz, etravirina y nevirapina.

Los efectos de EDURANT o de otros medicamentos pueden resultar afectados si toma EDURANT junto con cualquiera de los siguientes medicamentos. Informe a su médico si toma:

- antibióticos tales como claritromicina, eritromicina

- cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina (antagonistas de los receptores H₂ que se emplean para tratar las úlceras de estómago o intestino o para aliviar el ardor de estómago por reflujo ácido). Si está tomando estos medicamentos, lea con detenimiento la forma de uso en la sección 3.
- antiácidos (utilizados para tratar enfermedades relacionadas con el ácido del estómago; por ejemplo, hidróxido de aluminio / magnesio, carbonato cálcico). Si está tomando estos medicamentos, lea con detenimiento la forma de uso en la sección 3.
- metadona (utilizado para el tratamiento de la abstinencia y dependencia narcótica)
- dabigatrán etexilato (anticoagulante).

Informe a su médico si toma alguno de los medicamentos arriba mencionados.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o si tiene intención de quedarse embarazada, comuníquesele inmediatamente a su médico. Las mujeres embarazadas deben valorar el uso de EDURANT con su médico.

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, debe consultar con su médico lo antes posible.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Algunos pacientes pueden sentir cansancio, mareo o somnolencia durante el tratamiento con EDURANT.

- No conduzca, monte en bicicleta, ni utilice herramientas o máquinas si siente cansancio, mareo o somnolencia mientras tome EDURANT.

EDURANT contiene lactosa y sodio

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

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

3. Cómo tomar EDURANT

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Su médico o farmacéutico le indicarán cuántos comprimidos dispersables de EDURANT debe tomar. Los comprimidos dispersables de EDURANT **deben dispersarse en agua y tomarse con una comida**.

- EDURANT también está disponible en forma de comprimidos recubiertos con película para pacientes pediátricos y adultos de al menos 25 kg de peso (ver las instrucciones de uso separadas). Los comprimidos recubiertos con película y los comprimidos dispersables no son lo mismo. No reemplace el comprimido recubierto con película de 25 mg por diez comprimidos dispersables de 2,5 mg.

Instrucciones de uso

Los comprimidos dispersables de EDURANT **se deben tomar con una comida**. Es importante tomarlos con comida para alcanzar las concentraciones correctas del medicamento en su cuerpo. Una bebida nutricional (p. ej., un batido de proteínas) o yogur por sí solos no sustituyen a una comida.

Prepare y tome cada día los comprimidos dispersables de EDURANT exactamente como le indique su médico. Lea atentamente estas instrucciones antes de tomar los comprimidos dispersables de EDURANT. Su médico le indicará cuántos comprimidos dispersables de EDURANT debe tomar,

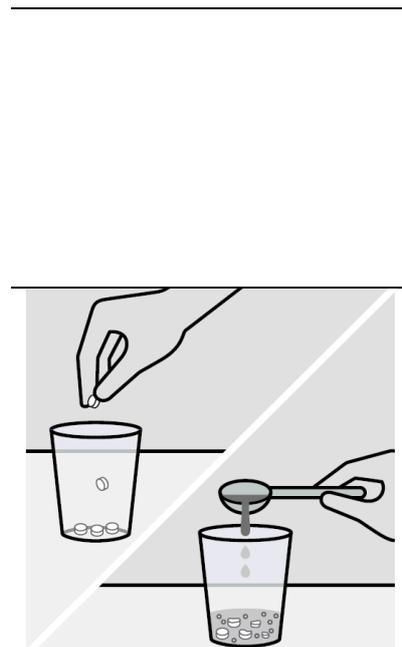
según su peso. Los comprimidos dispersables de EDURANT deben dispersarse en agua. No debe masticar ni tragarse los comprimidos enteros.

Paso 1: Preparar el medicamento

- Cuente el número de comprimidos que necesita y rasgue cada unidad del blíster por la línea de puntos.
- No empuje las pastillas para sacarlas de la lámina, ya que podrían romperse.
- Para cada unidad, despegue con cuidado la lámina tirando en la dirección de la flecha.

Paso 2: Poner los comprimidos en un vaso

- Ponga con cuidado los comprimidos en un vaso. No aplaste los comprimidos.
- Añada 5 ml (1 cucharadita) de agua a temperatura ambiente.
- Remueva el contenido del vaso con cuidado para dispersar los comprimidos. La mezcla se irá volviendo turbia.



Si derrama medicamento, limpie el derrame. Tire el resto del medicamento que ha preparado y prepare una nueva dosis.

Debe tomar la dosis del medicamento inmediatamente. Si no se toma el medicamento inmediatamente, deseche la mezcla, y prepare una nueva dosis.

Paso 3: Tomar el medicamento

- Tómese inmediatamente todo el medicamento que ha preparado o, para facilitar la administración, añada otros 5 ml (1 cucharadita) de agua o cualquiera de lo siguiente: leche, zumo de naranja o puré de manzana, previamente atemperados a temperatura ambiente.
- Remueva y tómese todo el medicamento inmediatamente. Puede utilizar una cuchara si es necesario.
- Asegúrese de que se toma toda la dosis y no queda medicamento en el vaso, añada si es necesario otros 5 ml (1 cucharadita) de agua o de la misma bebida (leche, zumo de naranja) o puré de manzana, remuévalo y bébaselo inmediatamente.

Hay tres situaciones que requieren una atención especial: si toma

1. **un antiácido** (un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido del estómago, como hidróxido de aluminio / magnesio o carbonato cálcico). Tome el antiácido:
 - al menos 2 horas antes o
 - al menos 4 horas después de EDURANT (ver sección 2 “Uso de EDURANT con otros medicamentos”).
2. **un antagonista de los receptores H₂** (medicamentos que se usan para tratar úlceras de estómago o intestino o para aliviar el ardor de estómago debido al reflujo ácido; por ejemplo, cimetidina, famotidina, nizatidina o ranitidina). Tome el antagonista de los receptores H₂:
 - al menos 12 horas antes o

- al menos 4 horas después de EDURANT (ver sección 2 “Uso de EDURANT con otros medicamentos”).

Los antagonistas de los receptores H₂ no deben tomarse en pautas administradas dos veces al día. Pregunte a su médico si existe algún otro tratamiento.

3. **didanosina** (un medicamento para el tratamiento de la infección por VIH), no se requiere ajuste de dosis. La didanosina debe administrarse con el estómago vacío:

- al menos dos horas antes de EDURANT o
- al menos cuatro horas después de EDURANT (el cual se debe tomar con una comida).

Si toma más EDURANT del que debe

Informe inmediatamente a su médico o a su farmacéutico. En caso de sobredosis, usted puede tener dolor de cabeza, náuseas, mareos y/o sueños anormales.

Si olvidó tomar EDURANT

Si se da cuenta **en las 12 horas siguientes a la hora habitual de la toma de EDURANT**, tome la dosis lo antes posible. Los comprimidos de EDURANT se deben tomar con una comida. Después tome la dosis siguiente como de costumbre. Si se da cuenta **después de 12 horas**, no tome esa dosis y continúe con la siguiente como de costumbre.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Contacte con su médico si tiene alguna duda sobre qué hacer si olvida una dosis.

Si vomita después de tomar EDURANT

Si vomita en las 4 horas posteriores a la toma de EDURANT, tome otra dosis con comida. Si usted vomita y han pasado más de 4 horas después de la toma de EDURANT, no es necesario tomar otra dosis hasta la próxima dosis establecida.

Contacte con su médico si tiene alguna duda sobre qué hacer si vomita después de tomar este medicamento.

No interrumpa el tratamiento con EDURANT

¡El tratamiento para el VIH no cura la infección por VIH! No interrumpa el tratamiento con EDURANT sin consultar antes con su médico. Aunque se sienta mejor, no deje de tomar EDURANT ni los demás medicamentos contra el VIH. Si lo hiciera, podría aumentar el riesgo de que el virus se haga resistente. Consulte a su médico antes de dejar de tomar este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (**pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas**):

- dolor de cabeza
- náuseas
- dificultad para conciliar el sueño (insomnio)
- sensación de mareo
- alteraciones en una de las pruebas hepáticas habituales (transaminasas)
- aumento en el colesterol y/o amilasa pancreática en la sangre

Frecuentes (**pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas**):

- sueños anormales
- erupción cutánea
- dolor de estómago

- depresión
- sensación de cansancio
- vómitos
- sensación de somnolencia
- pérdida del apetito
- trastornos del sueño
- molestias de estómago
- sensación de depresión
- sequedad de boca
- recuento bajo de glóbulos blancos y/o plaquetas, disminución de la hemoglobina en sangre, aumento de los triglicéridos, lipasa y/o bilirrubina en sangre

Poco frecuentes (**pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas**):

- signos o síntomas de inflamación o infección, por ejemplo fiebre, escalofríos, sudores (síndrome de reconstitución inmune).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de EDURANT

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de EDURANT

- El principio activo es “rilpivirina” en forma de “hidrocloruro de rilpivirina”. Cada comprimido dispersable de EDURANT contiene hidrocloruro de rilpivirina equivalente a 2,5 mg de rilpivirina.
- Los demás componentes del comprimido dispersable son croscarmelosa sódica (E468), lactosa monohidrato, manitol (E421), celulosa microcristalina (E460), polisorbato 20, povidona K30 (E1201), lauril sulfato de sodio (E487) y fumarato de estearilo y sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase

De color blanco a casi blanco, redondo de 6,5 mm, grabado con la inscripción “TMC” en una cara y “PED” en la otra cara.

Los comprimidos dispersables de EDURANT 2,5 mg vienen en blísteres unidos perforados de alu/alu con desecante integrado y una lámina de recubrimiento despegable de papel de aluminio. Cada blíster a prueba de niños contiene 10 comprimidos dispersables. Cada caja contiene 90 comprimidos dispersables.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la Fabricación

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssenhu@its.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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