

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

EDURANT 25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém cloridrato de rilpivirina equivalente a 25 mg de rilpivirina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 56 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película branco a esbranquiçado, redondo, biconvexo, com um diâmetro de 6,4 mm, com “TMC” gravado num dos lados e “25” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

EDURANT, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, é indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) em adultos e doentes pediátricos que pesem, pelo menos, 25 kg sem mutações conhecidas associadas a resistência à classe dos inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTI) e com uma carga viral de ARN do VIH-1 \leq 100 000 cópias/ml (ver secções 4.4 e 5.1).

O teste de resistência genotípica deve orientar a utilização de EDURANT (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infeção por VIH.

Posologia

A dose recomendada de EDURANT em doentes adultos e pediátricos que pesem, pelo menos, 25 kg é de um comprimido de 25 mg tomado uma vez por dia. EDURANT **tem de ser tomado com uma refeição** (ver secção 5.2).

Comprimidos dispersíveis

EDURANT está também disponível sob a forma de comprimidos dispersíveis de 2,5 mg para doentes pediátricos com 2 anos até menos de 18 anos de idade que pesem, pelo menos, 14 kg e menos de 25 kg. A dose recomendada de EDURANT nestes doentes pediátricos baseia-se no peso corporal. Foi observada uma diferença na biodisponibilidade de 1 x 25 mg comprimido revestido por película e 10 x 2,5 mg comprimidos dispersíveis, pelo que não são permutáveis.

Ajuste de dose

Para doentes a receber concomitantemente rifabutina, a dose de EDURANT deve ser aumentada para 50 mg (dois comprimidos de 25 mg) tomados uma vez por dia. Quando a administração concomitante de rifabutina é suspensa, a dose de EDURANT deve ser reduzida para 25 mg uma vez por dia (ver secção 4.5).

Dose esquecida

Se um doente se esquecer de tomar uma dose de EDURANT no período de 12 horas após a hora em que é habitualmente tomada, o doente deve tomar o medicamento com uma refeição o mais rápido possível e prosseguir com o esquema posológico habitual. Se um doente se esquecer de tomar uma dose de EDURANT num período superior a 12 horas após a hora em que é habitualmente tomada, o doente não deve tomar a dose que se esqueceu, mas deverá continuar com o esquema posológico habitual.

Se um doente vomitar no período de 4 horas após tomar o medicamento, deverá ser tomado outro comprimido de EDURANT com uma refeição. Se um doente vomitar num período superior a 4 horas após ter tomado o medicamento, o doente não necessita de tomar outra dose de EDURANT até à próxima toma do esquema posológico habitual.

Populações especiais

Idosos

A informação sobre a utilização de EDURANT em doentes com idade > 65 anos é limitada. Não é necessário qualquer ajuste da dose de EDURANT em doentes idosos (ver secção 5.2). EDURANT deve ser utilizado com precaução nesta população.

Compromisso renal

EDURANT tem sido estudado principalmente em doentes com função renal normal. Não é necessário ajuste da dose de rilpivirina em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal, a rilpivirina deve ser utilizada com precaução. Em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal, a associação de rilpivirina com um inibidor potente do CYP3A (por ex. inibidor da protease VIH potenciado com ritonavir) só deve ser utilizado se os benefícios forem superiores aos riscos (ver secção 5.2).

O tratamento com rilpivirina resultou num pequeno aumento inicial dos níveis médios de creatinina sérica, os quais se mantiveram estáveis ao longo do tempo, não sendo considerado clinicamente relevante (ver secção 4.8).

Compromisso hepático

Existe informação limitada relacionada com a utilização de EDURANT nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (classificação Child-Pugh A ou B). Não é necessário qualquer ajuste da dose de EDURANT em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. EDURANT deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado. EDURANT não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (classificação Child-Pugh C). Assim, EDURANT não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de EDURANT em crianças com idade inferior a 2 anos ou que pesem menos de 14 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Gravidez

Foram observadas exposições inferiores de rilpivirina durante a gravidez, pelo que a carga viral deve ser monitorizada cuidadosamente. Em alternativa, pode considerar-se mudar para outro regime de TARV (ver secções 4.4, 4.6, 5.1 e 5.2).

Modo de administração

EDURANT deve ser tomado oralmente, uma vez por dia **com uma refeição** (ver secção 5.2). É recomendado que os comprimidos revestidos por película sejam engolidos inteiros com água e não sejam mastigados ou esmagados.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

EDURANT não deverá ser administrado em associação com os seguintes medicamentos, uma vez que podem ocorrer reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina (devido à indução da enzima CYP3A ou ao aumento do pH gástrico), o que pode resultar na perda do efeito terapêutico de EDURANT (ver secção 4.5):

- os anticonvulsivantes carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- os antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- inibidores da bomba de prótons, tais como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- o glucocorticoide sistémico dexametasona, exceto como tratamento de dose única
- hipericão (*Hypericum perforatum*).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Falência virológica e desenvolvimento de resistência

EDURANT não tem sido avaliado em doentes com falência virológica anterior a qualquer outra terapêutica antirretroviral. A lista de mutações associadas a resistência à rilpivirina presente na secção 5.1 deve apenas orientar a utilização de EDURANT no tratamento da população sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral.

Na análise de eficácia agrupada a partir dos ensaios clínicos de fase 3 TMC278-C209 (ECHO) e TMC278-C215 (THRIVE) em adultos, ao longo de 96 semanas, os doentes tratados com rilpivirina com uma carga viral de base de ARN do VIH-1 > 100 000 cópias/ml tiveram um risco superior de falência virológica (18,2% com rilpivirina *versus* 7,9% com efavirenz) comparativamente com os doentes com uma carga viral de base de ARN do VIH-1 ≤ 100 000 cópias/ml (5,7% com rilpivirina *versus* 3,6% com efavirenz). Nas primeiras 48 semanas destes ensaios observou-se um risco aumentado de falência virológica no grupo de tratamento com rilpivirina (ver secção 5.1). Os doentes com carga viral de base de ARN do VIH-1 > 100 000 cópias/ml que tiveram falência virológica apresentaram uma elevada taxa de resistência a tratamentos emergentes da classe de inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs). Houve mais doentes com falência virológica com rilpivirina a desenvolver resistência associada à lamivudina/emtricitabina do que aqueles que desenvolveram falência virológica com efavirenz (ver secção 5.1).

Os resultados em adolescentes e doentes pediátricos no ensaio TMC278-C213 foram geralmente em linha com estes dados. Não foram observadas falências virológicas no ensaio TMC278HTX2002 (ver secção 5.1 para mais detalhes).

Apenas os doentes considerados propensos a ter boa adesão ao tratamento antirretroviral devem ser tratados com rilpivirina, já que a adesão subótima pode levar ao desenvolvimento de resistência e a perda de futuras opções de tratamento.

Tal como com outros medicamentos antirretrovirais, o teste de resistência deve orientar a utilização de rilpivirina (ver secção 5.1).

Cardiovascular

Nas doses supraterapêuticas (75 mg e 300 mg uma vez por dia), a rilpivirina tem sido associada ao prolongamento do intervalo QTc do eletrocardiograma (ECG) (ver secções 4.5, 4.8 e 5.2). EDURANT na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia não está associada a um efeito clinicamente significativo no intervalo QTc. EDURANT deve ser utilizado com precaução quando administrado concomitantemente com medicamentos com risco conhecido de Torsade de Pointes.

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave, no momento do início da TARVc, pode surgir uma reação inflamatória a agentes patogénicos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves ou agravamento dos sintomas. Estas reações foram observadas normalmente nas primeiras semanas ou meses após o início da TARVc. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou localizadas e a pneumonia causada por *Pneumocystis jiroveci*. Deve proceder-se à avaliação de quaisquer sintomas inflamatórios e, quando necessário, instituir tratamento.

Doenças autoimunes (tal como a doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.8).

Gravidez

EDURANT deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco. Foram observadas exposições inferiores de rilpivirina quando a rilpivirina 25 mg, uma vez por dia, foi administrada durante a gravidez. Nos estudos de fase 3, uma exposição inferior de rilpivirina, semelhante à observada durante a gravidez, foi associada a um aumento do risco de falência virológica pelo que a carga viral deve ser monitorizada cuidadosamente (ver secções 4.6, 5.1 e 5.2). Em alternativa, pode considerar-se mudar para outro regime de TARV.

Informação importante sobre alguns dos componentes de EDURANT

EDURANT contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total em lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos que afetam a exposição à rilpivirina

A rilpivirina é metabolizada principalmente pelo citocromo P450 (CYP)3A. Os medicamentos que induzem ou inibem o CYP3A podem, assim, afetar a depuração da rilpivirina (ver secção 5.2). Tem sido observada a diminuição das concentrações plasmáticas de rilpivirina, com a administração concomitante de rilpivirina e medicamentos que induzem o CYP3A, o que pode reduzir o efeito terapêutico de rilpivirina.

Tem sido observado o aumento das concentrações plasmáticas de rilpivirina com a administração concomitante de rilpivirina e medicamentos que inibem o CYP3A.

A administração concomitante de rilpivirina e de medicamentos que aumentam o pH gástrico pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas de rilpivirina, o que pode reduzir potencialmente o efeito terapêutico de EDURANT.

Medicamentos que são afetados pela utilização de rilpivirina

Não é provável que a rilpivirina, na dose recomendada, tenha um efeito clinicamente relevante na exposição de medicamentos metabolizados pelas enzimas CYP.

A rilpivirina inibe a glicoproteína-P *in vitro* (IC₅₀ é 9,2 µM). Num estudo clínico, a rilpivirina não afetou significativamente a farmacocinética da digoxina. Contudo, não pode ser totalmente excluído o facto de que a rilpivirina pode aumentar a exposição a outros medicamentos transportados pela glicoproteína-P, mais sensíveis à inibição da P-gp intestinal, i.e., dabigatranato etexilato.

A rilpivirina é um inibidor *in vitro* do transportador MATE-2K com um IC₅₀ < 2,7 nM. As implicações clínicas deste achado são atualmente desconhecidas.

As interações conhecidas e teóricas com medicamentos antirretrovirais e não antirretrovirais selecionados estão listadas na Tabela 1.

Tabela de interações

Os estudos de interação foram apenas efetuados em adultos.

As interações entre a rilpivirina e os medicamentos administrados concomitantemente estão listadas na Tabela 1 (o aumento é indicado como “↑”, diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”, não aplicável como “NA”, intervalo de confiança como “IC”).

Tabela 1: INTERAÇÕES E RECOMENDAÇÕES POSOLÓGICAS COM OUTROS MEDICAMENTOS

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação Alteração geométrica média (%)	Recomendações relativas à administração concomitante
ANTI-INFECIOSOS		
Antirretrovirais		
<i>NRTIs /N[t]RTIs do VIH</i>		
Didanosina*# 400 mg uma vez por dia	didanosina AUC ↑ 12% didanosina C _{min} NA didanosina C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔ rilpivirina C _{max} ↔	Não é necessário qualquer ajuste da dose. A didanosina deve ser administrada pelo menos duas horas antes ou pelo menos quatro horas após a administração de rilpivirina.
Tenofovir, disoproxil*# 245 mg uma vez por dia	tenofovir AUC ↑ 23% tenofovir C _{min} ↑ 24% tenofovir C _{max} ↑ 19% rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔ rilpivirina C _{max} ↔	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
Outros NRTIs (abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina e zidovudina)	Não foi estudado. Não são esperadas interações medicamentosas clinicamente relevantes.	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
<i>NNRTIs do VIH</i>		
NNRTIs (delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina)	Não foi estudado.	Não se recomenda a administração concomitante de rilpivirina com outros NNRTIs.
<i>IPs do VIH – administrados concomitantemente com uma dose baixa de ritonavir</i>		
Darunavir/ritonavir*# 800/100 mg uma vez por dia	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina C _{min} ↑ 178% rilpivirina C _{max} ↑ 79% (inibição das enzimas CYP3A)	A utilização concomitante de rilpivirina com inibidores da protease potenciados com ritonavir causa um aumento das concentrações plasmáticas de rilpivirina, mas não é necessário qualquer ajuste da dose.
Lopinavir/ritonavir (cápsula de gel mole)*# 400/100 mg duas vezes por dia	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11% lopinavir C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↑ 52% rilpivirina C _{min} ↑ 74% rilpivirina C _{max} ↑ 29% (inibição das enzimas CYP3A)	
Outros IPs potenciados (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Não foi estudado.	
<i>IPs do VIH – sem a administração concomitante de uma dose baixa de ritonavir</i>		
IPs não potenciados (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Não foi estudado. É esperado um aumento da exposição à rilpivirina. (inibição das enzimas CYP3A)	Não é necessário qualquer ajuste da dose.

<i>Antagonistas dos recetores CCR5</i>		
Maraviroc	Não foi estudado. Não são esperadas interações medicamentosas clinicamente relevantes.	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
<i>Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase do VIH</i>		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9% raltegravir C _{min} ↑ 27% raltegravir C _{max} ↑ 10% rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔ rilpivirina C _{max} ↔	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
Outros Agentes Antivirais		
Ribavirina	Não foi estudado. Não são esperadas interações medicamentosas clinicamente relevantes.	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
Simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10% rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↑ 25% rilpivirina C _{max} ↔	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
OUTROS AGENTES		
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Não foi estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina. (indução das enzimas CYP3A)	A rilpivirina não deve ser utilizada em associação com estes anticonvulsivantes, uma vez que a administração concomitante pode resultar na perda do efeito terapêutico de rilpivirina (ver secção 4.3).
AGENTES ANTIFÚNGICOS DE TIPO AZOL		
Cetoconazol* [#] 400 mg uma vez por dia	cetoconazol AUC ↓ 24% cetoconazol C _{min} ↓ 66% cetoconazol C _{max} ↔ (indução da enzima CYP3A devido a elevadas doses de rilpivirina durante o estudo) rilpivirina AUC ↑ 49% rilpivirina C _{min} ↑ 76% rilpivirina C _{max} ↑ 30% (inibição das enzimas CYP3A)	Na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia, não é necessário qualquer ajuste da dose quando rilpivirina é administrada concomitantemente com cetoconazol.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Não foi estudado. A utilização concomitante de EDURANT com agentes antifúngicos de tipo azol pode causar um aumento das concentrações plasmáticas de rilpivirina. (inibição das enzimas CYP3A)	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifabutina* 300 mg uma vez por dia [†] 300 mg uma vez por dia (+ 25 mg de rilpivirina uma vez por dia)	rifabutina AUC ↔ rifabutina C _{min} ↔ rifabutina C _{max} ↔ 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↔ 25-O-desacetil-rifabutina C _{min} ↔ 25-O-desacetil-rifabutina C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↓ 42% rilpivirina C _{min} ↓ 48% rilpivirina C _{max} ↓ 31%	Durante a administração concomitante de rilpivirina com rifabutina, a dose de rilpivirina deve ser aumentada de 25 mg uma vez por dia para 50 mg uma vez por dia. Quando a administração concomitante é suspensa, a dose de rilpivirina deve ser reduzida para 25 mg uma vez por dia.

300 mg uma vez por dia (+ 50 mg de rilpivirina uma vez por dia)	rilpivirina AUC ↑ 16%* rilpivirina C _{min} ↔ * rilpivirina C _{max} ↑ 43%* *em comparação com 25 mg de rilpivirina isoladamente uma vez por dia (indução das enzimas CYP3A)	
Rifampicina*# 600 mg uma vez por dia	rifampicina AUC ↔ rifampicina C _{min} NA rifampicina C _{max} ↔ 25-desacetil-rifampicina AUC ↓ 9% 25-desacetil-rifampicina C _{min} NA 25-desacetil-rifampicina C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↓ 80% rilpivirina C _{min} ↓ 89% rilpivirina C _{max} ↓ 69% (indução das enzimas CYP3A)	A rilpivirina não deve ser utilizada em associação com a rifampicina, uma vez que é provável que a administração concomitante resulte na perda do efeito terapêutico de rilpivirina (ver secção 4.3).
Rifapentina	Não foi estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina. (indução das enzimas CYP3A)	A rilpivirina não deve ser utilizada em associação com a rifapentina, uma vez que é provável que a administração concomitante resulte na perda do efeito terapêutico de rilpivirina (ver secção 4.3).
ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS		
Claritromicina Eritromicina	Não foi estudado. É esperado um aumento da exposição à rilpivirina. (inibição das enzimas CYP3A)	Se possível, devem ser consideradas alternativas, tais como a azitromicina.
GLUCOCORTICOIDES		
Dexametasona (sistémica, exceto utilização em dose única)	Não foi estudado. São esperadas reduções nas concentrações plasmáticas de rilpivirina dependentes da dose. (indução das enzimas CYP3A)	A rilpivirina não deve ser utilizada em associação com a dexametasona sistémica (exceto em dose única), uma vez que a administração concomitante pode resultar na perda do efeito terapêutico de rilpivirina (ver secção 4.3). Devem ser consideradas alternativas, especialmente para a utilização a longo-prazo.
INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES		
Omeprazol*# 20 mg uma vez por dia	omeprazol AUC ↓ 14% omeprazol C _{min} NA omeprazol C _{max} ↓ 14% rilpivirina AUC ↓ 40% rilpivirina C _{min} ↓ 33% rilpivirina C _{max} ↓ 40% (reduzida absorção devido ao aumento do pH gástrico)	A rilpivirina não deve ser utilizada em associação com inibidores da bomba de protões, uma vez que é provável que a administração concomitante resulte na perda do efeito terapêutico de rilpivirina (ver secção 4.3).
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Não foi estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina. (reduzida absorção devido ao aumento do pH gástrico)	
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H₂		
Famotidina*# Dose única de 40 mg administrada 12 horas antes de rilpivirina	rilpivirina AUC ↓ 9% rilpivirina C _{min} NA rilpivirina C _{max} ↔	A associação de rilpivirina e antagonistas dos receptores H ₂ deve ser utilizada com particular precaução. Apenas devem ser utilizados os

Famotidina*# Dose única de 40 mg administrada 2 horas antes de rilpivirina	rilpivirina AUC ↓ 76% rilpivirina C _{min} NA rilpivirina C _{max} ↓ 85% (reduzida absorção devido ao aumento do pH gástrico)	antagonistas dos recetores H ₂ que podem ser administrados uma vez por dia. Deverá ser utilizado um esquema posológico restrito, com toma de antagonistas dos recetores H ₂ pelos menos 12 horas antes ou pelo menos 4 horas após a administração de rilpivirina.
Famotidina*# Dose única de 40 mg administrada 4 horas após a rilpivirina	rilpivirina AUC ↑ 13% rilpivirina C _{min} NA rilpivirina C _{max} ↑ 21%	
Cimetidina Nizatidina Ranitidina	Não foi estudado. (reduzida absorção devido ao aumento do pH gástrico)	
ANTIÁCIDOS		
Antiácidos (p. ex. hidróxido de alumínio ou de magnésio, carbonato de cálcio)	Não foi estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina. (reduzida absorção devido ao aumento do pH gástrico)	A associação de rilpivirina e antiácidos deve ser utilizada com particular precaução. Os antiácidos só devem ser administrados pelo menos 2 horas antes ou pelo menos 4 horas após a administração de rilpivirina.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona* 60-100 mg uma vez por dia, dose individual	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C _{min} ↓ 22% R(-) metadona C _{max} ↓ 14% rilpivirina AUC ↔* rilpivirina C _{min} ↔* rilpivirina C _{max} ↔* * com base em controlos históricos	Não são necessários ajustes da dose quando se inicia a administração concomitante de metadona com rilpivirina. No entanto, recomenda-se monitorização clínica, uma vez que a terapêutica de manutenção com metadona pode necessitar de ajuste em alguns doentes.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina*	digoxina AUC ↔ digoxina C _{min} NA digoxina C _{max} ↔	Não são necessários ajustes da dose.
ANTICOAGULANTES		
Dabigatran etexilato	Não foi estudado. O risco do aumento das concentrações plasmáticas de dabigatran não pode ser excluído. (inibição da P-gp intestinal)	A associação de rilpivirina e dabigatran etexilato deve ser utilizada com precaução.
ANTIDIABÉTICOS		
Metformina* 850 mg, dose única	metformina AUC ↔ metformina C _{min} NA metformina C _{max} ↔	Não são necessários ajustes de dose.
PRODUTOS À BASE DE PLANTAS		
Hiperício (<i>Hypericum perforatum</i>)	Não foi estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina. (indução das enzimas CYP3A)	A rilpivirina não deve ser utilizada em associação com produtos que contenham Hiperício, uma vez que a administração concomitante pode resultar na perda do efeito terapêutico de rilpivirina (ver secção 4.3).
ANALGÉSICOS		
Paracetamol*# 500 mg dose única	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↑ 26% rilpivirina C _{max} ↔	Não é necessário qualquer ajuste da dose.

CONTRACETIVOS ORAIS		
Etinilestradiol* 0,035 mg uma vez por dia Noretindrona* 1 mg uma vez por dia	etinilestradiol AUC ↔ etinilestradiol C _{min} ↔ etinilestradiol C _{max} ↑ 17% noretindrona AUC ↔ noretindrona C _{min} ↔ noretindrona C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔* rilpivirina C _{min} ↔* rilpivirina C _{max} ↔* * com base em controlos históricos	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
INIBIDORES DA HMG-CoA REDUCTASE		
Atorvastatina*# 40 mg uma vez por dia	atorvastatina AUC ↔ atorvastatina C _{min} ↓ 15% atorvastatina C _{max} ↑ 35% rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔ rilpivirina C _{max} ↓ 9%	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# 50 mg dose única	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔ rilpivirina C _{max} ↔	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
Vardenafil Tadalafil	Não foi estudado.	Não é necessário qualquer ajuste da dose.

* A interação entre rilpivirina e o medicamento foi avaliada num estudo clínico. Todas as outras interações medicamentosas apresentadas são previstas.

Este estudo de interação foi realizado com uma dose superior à dose recomendada de rilpivirina, para avaliar o efeito máximo no medicamento administrado concomitantemente. A recomendação posológica é aplicável à dose recomendada de rilpivirina de 25 mg uma vez por dia.

† Este estudo de interação foi realizado com uma dose superior à dose recomendada de rilpivirina.

Medicamentos que prolongam o intervalo QT

Existe pouca informação disponível sobre o potencial de interação farmacodinâmica entre a rilpivirina e os medicamentos que prolongam o intervalo QTc do ECG. Num estudo realizado em indivíduos saudáveis, foi demonstrado que as doses supraterapêuticas de rilpivirina (75 mg uma vez por dia e 300 mg uma vez por dia) prolongavam o intervalo QTc do ECG (ver secção 5.1). EDURANT deve ser utilizado com precaução quando administrado concomitantemente com um medicamento que apresenta risco conhecido de Torsade de Pointes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma quantidade moderada de dados relativos a mulheres grávidas (resultados de entre 300-1 000 gravidezes) indicam não existir toxicidade neonatal/fetal ou malformativa da rilpivirina. (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2). Foram observadas exposições inferiores de rilpivirina durante a gravidez, pelo que a carga viral deve ser monitorizada cuidadosamente.

Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A utilização de rilpivirina pode ser considerada durante a gravidez, se necessária.

Amamentação

Desconhece-se se a rilpivirina é excretada no leite materno. A rilpivirina é excretada no leite dos ratos fêmea. Devido ao potencial de reações adversas em lactentes, as mães devem ser instruídas a não amamentar caso estejam a ser tratadas com rilpivirina.

De forma a evitar a transmissão do VIH ao lactente, é recomendado que mulheres que vivem com VIH não amamentem.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis nos seres humanos sobre o efeito da rilpivirina na fertilidade. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes em estudos animais, durante a fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de EDURANT sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. Contudo, foram notificados casos de fadiga, tonturas ou sonolência em alguns doentes a tomar EDURANT e deverão ser tidos em consideração quando é avaliada a capacidade do doente conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Durante o programa de desenvolvimento clínico 1 368 doentes nos ensaios controlados de fase 3 TMC278-C209 (ECHO) e TMC278-C215 (THRIVE), 55,7% dos indivíduos tiveram pelo menos uma reação adversa medicamentosa (ver secção 5.1). As reações adversas medicamentosas (RAMs) notificadas mais frequentemente ($\geq 2\%$) de pelo menos intensidade moderada foram a depressão (4,1%), cefaleias (3,5%), insónias (3,5%), erupção cutânea (2,3%), e dor abdominal (2,0%). A RAM grave mais frequente, relacionada com o tratamento, foi notificada em 7 (1,0%) doentes a receber rilpivirina. A duração mediana de exposição dos doentes no grupo de tratamento com rilpivirina e no grupo de tratamento com efavirenz foi de 104,3 e 104,1 semanas, respetivamente. A maioria das RAMs ocorreram nas primeiras 48 semanas de tratamento.

As alterações clínicas laboratoriais seleccionadas, emergentes do tratamento (grau 3 ou grau 4), consideradas como RAMs, notificadas em doentes tratados com EDURANT foram o aumento da amilase pancreática (3,8%), aumento da AST (2,3%), aumento da ALT (1,6%), aumento do colesterol LDL (em jejum, 1,5%), diminuição da contagem de glóbulos brancos (1,2%), aumento da lipase (0,9%), aumento da bilirrubina (0,7%), aumento dos triglicéridos (em jejum, 0,6%), diminuição da hemoglobina (0,1%), diminuição da contagem de plaquetas (0,1%), e aumento do colesterol total (em jejum, 0,1%).

Resumo em tabela das reações adversas

As RAMs comunicadas em doentes adultos tratados com rilpivirina estão resumidas na Tabela 2. As RAMs estão listadas por classes de sistemas de órgãos (SOC) e frequência. As frequências estão definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frequência, as RAMs estão apresentadas por ordem decrescente de frequência.

Tabela 2: RAMs notificadas em doentes adultos infetados por VIH-1 sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral, tratados com Rilpivirina (dados agrupados da análise de 96 semanas dos ensaios de fase 3 ECHO e THRIVE) N = 686

Classes de Sistemas de Órgãos (CSO)	Categoria de Frequência	RAMs (Rilpivirina + RB)
Doenças do sangue e do sistema linfático	frequentes	diminuição do número de glóbulos brancos diminuição da hemoglobina diminuição do número de plaquetas
Doenças do sistema imunitário	pouco frequentes	síndrome de reativação imunológica
Doenças do metabolismo e da nutrição	muito frequentes	aumento do colesterol total (em jejum) aumento do colesterol LDL (em jejum)
	frequentes	diminuição do apetite aumento dos triglicéridos (em jejum)
Perturbações do foro psiquiátrico	muito frequentes	insónias
	frequentes	sonhos anormais depressão perturbações do sono humor depressivo
Doenças do sistema nervoso	muito frequentes	cefaleias tonturas
	frequentes	sonolência
Doenças gastrointestinais	muito frequentes	náuseas aumento da amilase pancreática
	frequentes	dor abdominal vómitos aumento da lipase desconforto abdominal xerostomia
Afeções hepatobiliares	muito frequentes	aumento das transaminases
	frequentes	aumento da bilirrubina
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	frequentes	exantema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	frequentes	fadiga

RB = regime de base

N = número de indivíduos

Alterações laboratoriais

Na análise de 96 semanas dos ensaios de fase 3 ECHO e THRIVE, no grupo de tratamento com rilpivirina, a alteração média, a partir do nível de base, no colesterol total (em jejum) foi de 5 mg/dl, no colesterol HDL (em jejum) foi de 4 mg/dl, no colesterol LDL (em jejum) foi de 1 mg/dl e nos triglicéridos (em jejum) foi de -7 mg/dl.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave, no momento da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARVc), pode surgir uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. (ver secção 4.4).

População pediátrica (12 até menos de 18 anos de idade)

Coorte 1 do TMC278-C213

A avaliação de segurança é baseada na análise à semana 48 da Coorte 1 do ensaio de fase 2, aberto, de braço único, TCM278-C213, no qual 36 adolescentes infectados pelo VIH-1 sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral, pesando pelo menos 32 kg, receberam rilpivirina (25 mg uma vez por dia) em combinação com outros agentes antirretrovirais (ver secção 5.1). A duração mediana de exposição dos doentes foi de 63,5 semanas. Nenhum doente descontinuou o tratamento devido a RAM. Não foram identificadas novas RAMs em comparação com as observadas em adultos.

A maioria das RAMs foi de grau 1 ou 2. As RAMs mais frequentes notificadas na Coorte 1 do Estudo TMC278-C213 (todos os graus, superior ou igual a 10%) foram cefaleia (19,4%), depressão (19,4%), sonolência (13,9%), e náusea (11,1%). Não foram notificadas alterações laboratoriais para AST/ALT grau 3-4 ou RAMs de grau 3-4 de aumento das transaminases.

Não foram identificadas novas questões de segurança na análise da semana 240 da Coorte 1 do ensaio TMC278-C213 em adolescentes.

População pediátrica (2 até menos de 12 anos de idade)

Coorte 2 do TMC278-C213

A Coorte 2 do ensaio de fase 2, aberto, de braço único, TMC278-C213, foi desenhada para avaliar a segurança de rilpivirina, com doses ajustadas segundo o peso de 12,5, 15 e 25 mg uma vez por dia, em doentes infectados pelo VIH-1 sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral (6 anos até menos de 12 anos de idade e pesando pelo menos 17 kg) (ver secção 5.1). A duração mediana de exposição dos doentes na análise à semana 48 (incluindo a extensão pós-semana 48) foi de 69,5 (intervalo de 35 a 218) semanas.

Todas as RAMs foram ligeiras ou moderadas. As RAMs notificadas em pelo menos 2 participantes, independentemente da gravidade, foram: diminuição do apetite (3/18, 16,7%), vômitos (2/18, 11,1%), aumento da ALT (2/18, 11,1%), aumento da AST (2/18, 11,1%) e erupção cutânea (2/18, 11,1%). Nenhum doente descontinuou o tratamento devido a RAM. Não foram identificadas novas RAMs em comparação com as observadas em adultos.

TMC278HTX2002

O ensaio de fase 2, aberto, de braço único, TMC278HTX2002, foi desenhado para avaliar a segurança de rilpivirina, com doses ajustadas segundo o peso de 12,5, 15 e 25 mg uma vez por dia, em doentes infectados pelo VIH-1 com supressão virológica (2 anos até menos de 12 anos de idade e pesando pelo menos 10 kg) (ver secção 5.1). A duração mediana de exposição dos doentes na análise à semana 48 foi de 48,4 (intervalo de 47 a 52) semanas.

Todas as RAMs foram ligeiras ou moderadas. As RAMs notificadas em pelo menos 2 participantes, independentemente da gravidade, foram: vômitos (4/26, 15,4%), dor abdominal (3/26, 11,5%), náuseas (2/26, 7,7%), aumento da ALT (3/26, 11,5%), aumento da AST (2/26, 7,7%) e diminuição do apetite (2/26, 7,7%). Nenhum doente descontinuou o tratamento devido a RAM. Não foram identificadas novas RAMs em comparação com as observadas em adultos.

A segurança e a eficácia de rilpivirina em crianças com idade inferior a 2 anos ou que pesem menos de 14 kg não foram estabelecidas.

Outras populações especiais

Doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B e/ou C

Em doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B ou C e a receberem rilpivirina, a incidência do aumento de enzimas hepáticas foi superior quando comparado com os doentes a receberem rilpivirina que não estavam coinfectados. Esta observação foi idêntica no grupo de tratamento com efavirenz. A

exposição farmacocinética da rilpivirina em doentes coinfectados foi comparável à dos doentes sem coinfeção.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

Não há um antídoto específico para a sobredosagem com EDURANT. A experiência de sobredosagem em seres humanos com rilpivirina é limitada. Os sintomas de sobredosagem podem incluir cefaleias, náuseas, tonturas e/ou sonhos anormais. O tratamento da sobredosagem com rilpivirina consiste em medidas de suporte gerais que incluem a monitorização dos sinais vitais e ECG (intervalo QT) assim como, a observação do estado clínico do doente. A gestão adicional deverá ser efetuada conforme indicado clinicamente ou conforme recomendado pelo Centro Antivenenos nacional, onde disponível. Uma vez que a rilpivirina liga-se extensamente às proteínas plasmáticas, é improvável que a diálise resulte na remoção significativa da substância ativa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral para uso sistémico, inibidores não nucleósidos da transcriptase inversa, código ATC: J05AG05.

Mecanismo de ação

A rilpivirina é uma diarilpirimidina NNRTI do VIH-1. A atividade da rilpivirina é mediada pela inibição não competitiva da transcriptase inversa (TI) do VIH-1. A rilpivirina não inibe as polimerases celulares α , β e γ do ADN celular humano.

Atividade antiviral *in vitro*

A rilpivirina demonstrou atividade contra as estirpes laboratoriais do VIH-1 de tipo selvagem numa linha de células-T com infeção aguda, com um valor EC_{50} mediano para o VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Apesar da rilpivirina ter demonstrado uma atividade limitada *in vitro* contra o VIH-2 com valores de EC_{50} entre 2510 e 10 830 nM (920 a 3 970 ng/ml), o tratamento da infeção por VIH-2 com rilpivirina não é recomendado na ausência de dados clínicos.

A rilpivirina também demonstrou atividade antiviral contra um largo espectro de isolados primários do grupo M do VIH-1 (subtipos A, B, C, D, F, G, H) com valores de EC_{50} a variar entre 0,07 e 1,01 nM (0,03 a 0,37 ng/ml) e isolados primários do grupo O com valores de EC_{50} a variar entre 2,88 e 8,45 nM (1,06 a 3,10 ng/ml).

Resistência

Em culturas celulares

As estirpes resistentes à rilpivirina foram selecionadas em culturas celulares a partir de VIH-1 de tipo selvagem de diferentes origens e subtipos, bem como de VIH-1 resistente a NNRTIs. As mutações associadas a resistência mais frequentemente observadas, que emergiram incluíram L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C e M230I.

A resistência à rilpivirina foi determinada como uma alteração no valor EC₅₀ (FC) acima do ponto de corte biológico (BCO) do ensaio.

Indivíduos adultos sem experiência terapêutica prévia

Para a análise de resistência foi utilizada uma definição mais ampla de falência virológica do que na análise de eficácia primária. Na semana 48 da análise de resistência agrupada a partir dos ensaios de fase 3, 62 (de um total de 72) falências virológicas no grupo de tratamento com rilpivirina apresentaram dados de resistência no nível de base e no período de falência. Nesta análise, as mutações associadas a resistência, relacionadas com a resistência aos NNRTIs, que se desenvolveram em pelo menos 2 falências virológicas à rilpivirina foram: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y e F227C. Nos ensaios, a presença das mutações V90I e V189I, no nível de base não afetaram a resposta. A substituição E138K surgiu mais frequentemente durante o tratamento com rilpivirina, geralmente em combinação com a substituição M184I. Na análise às 48 semanas, 31 das 62 falências virológicas à rilpivirina apresentaram mutações concomitantes associadas a resistência a NNRTIs e NRTI; 17 das 31 tinham a combinação de E138K e M184I. As mutações mais comuns foram semelhantes nas análises às 48 e às 96 semanas.

Na análise de resistência agrupada de 96 semanas observaram-se taxas de falência virológica mais reduzidas nas segundas 48 semanas de tratamento do que nas primeiras 48 semanas de tratamento. Desde a semana 48 à semana 96 da análise ocorreram 24 (3,5%) e 14 (2,1%) falências virológicas adicionais nos grupos de tratamento com rilpivirina e efavirenz, respetivamente. Destas falências virológicas, 9 de 24 e 4 de 14 foram em doentes com carga viral basal < 100 000 cópias/ml, respetivamente.

Indivíduos pediátricos sem experiência terapêutica prévia com 12 anos até menos de 18 anos de idade

Na semana 240 da análise de resistência da Coorte 1 do ensaio TMC278-C213, foram observadas mutações associadas a resistência à rilpivirina em 46,7% (7/15) dos indivíduos com falência virológica e dados genotípicos pós-nível de base. Todos os indivíduos com mutações associadas a resistência à rilpivirina também tiveram, pelo menos, 1 mutação emergente do tratamento associada a resistência a NRTI no último momento pós-nível de base com dados genotípicos.

Indivíduos pediátricos sem experiência terapêutica prévia com 6 anos até menos de 12 anos de idade

Na análise de resistência final da Coorte 2 do ensaio TMC278-C213, foram observadas mutações associadas a resistência à rilpivirina em 83,3% (5/6) dos indivíduos com dados genotípicos pós-nível de base; destas, 2/6 ocorreram nas primeiras 48 semanas e 4 indivíduos com mutações associadas a resistência à rilpivirina também tiveram, pelo menos, 1 mutação emergente do tratamento associada a resistência a NRTI no último momento pós-nível de base com dados genotípicos.

Indivíduos pediátricos com supressão virológica com 2 anos até menos de 12 anos de idade

No ensaio TMC278HTX2002, nenhum indivíduo apresentou falência virológica e não foi observada resistência emergente do tratamento.

Considerando todos os dados *in vitro* e *in vivo* disponíveis nos indivíduos sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral, as seguintes mutações associadas a resistência, quando presentes no nível de base, podem afetar a atividade da rilpivirina: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L e H221Y, F227C, M230I e M230L. As mutações associadas a resistência à rilpivirina devem, apenas, orientar a utilização de EDURANT no tratamento da população sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral. Estas mutações associadas à resistência resultaram dos dados *in vivo* envolvendo, apenas, indivíduos sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral e, portanto, não podem ser utilizados para prever a atividade da rilpivirina em indivíduos que tenham apresentado falência virológica a um regime terapêutico contendo antirretrovirais.

Tal como com outros medicamentos antirretrovirais os testes de resistência devem orientar a utilização de EDURANT.

Resistência cruzada

Ação direcionada de vírus mutantes a NNRTIs

Num espectro de 67 estirpes laboratoriais recombinantes de VIH-1 com uma mutação associada a resistência nas posições RT relacionadas com resistência a NNRTIs, incluindo as encontradas mais frequentemente K103N e Y181C, a rilpivirina demonstrou atividade antiviral contra 64 (96%) destas estirpes. As únicas mutações associadas a resistências relacionadas com a perda de suscetibilidade à rilpivirina foram: K101P, Y181I e Y181V. A substituição K103N não resultou em sensibilidade reduzida à rilpivirina por si só, mas a combinação de K103N e L100I resultou numa suscetibilidade 7 vezes menor à rilpivirina.

Isolados clínicos recombinantes

A rilpivirina manteve a sensibilidade ($FC \leq BCO$) contra 62% dos 4786 isolados clínicos recombinantes do VIH-1 resistentes ao efavirenz e/ou nevirapina.

Doentes adultos infetados por VIH-1 sem experiência terapêutica prévia

Na semana 96 da análise de resistência agrupada dos ensaios de fase 3 (ECHO e THRIVE), 42 dos 86 indivíduos com falência virológica no grupo de tratamento com rilpivirina apresentaram resistência emergente do tratamento com rilpivirina (análise genotípica). Nestes doentes, a resistência fenotípica cruzada a outros NNRTIs foi observada da seguinte maneira: 32/42 a etravirina, 30/42 a efavirenz e 16/42 a nevirapina. Em doentes com carga viral basal $\leq 100\,000$ cópias/ml, 9 de 27 doentes com falência virológica no grupo de tratamento com rilpivirina apresentaram resistência emergente do tratamento com rilpivirina (análise genotípica), com a seguinte frequência de resistência fenotípica cruzada: 4/9 a etravirina, 3/9 a efavirenz e 1/9 a nevirapina.

Efeitos no eletrocardiograma

O efeito de rilpivirina na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia no intervalo QTcF foi avaliado num estudo aleatorizado, com placebo e controlo ativo (moxifloxacina 400 mg, uma vez por dia), controlado e cruzado em 60 adultos saudáveis, com 13 medições durante 24 horas no estado estacionário. EDURANT na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia não está associado a um efeito clinicamente relevante no QTc.

Quando foram estudadas doses supraterapêuticas de 75 mg uma vez por dia e 300 mg uma vez por dia de rilpivirina em adultos saudáveis, as diferenças no tempo de correspondência médio máximo (limite de confiança superior a 95%) no intervalo QTcF a partir do placebo, após a correção no nível de base, foram de 10,7 (15,3) e 23,3 (28,4) ms, respetivamente. A administração no estado estacionário de rilpivirina 75 mg uma vez por dia e 300 mg uma vez por dia resultou numa C_{max} média aproximadamente 2,6 vezes e 6,7 vezes, respetivamente, superior à C_{max} média no estado estacionário observada com a dose recomendada de rilpivirina de 25 mg uma vez por dia.

Eficácia e segurança clínicas

População adulta

Indivíduos adultos sem experiência terapêutica prévia

A evidência de eficácia de rilpivirina baseia-se nas análises de dados de 96 semanas dos 2 ensaios de fase 3 aleatorizados, em dupla ocultação, com controlo ativo TMC278-C209 (ECHO) e TMC278-C215 (THRIVE). O desenho dos ensaios foi idêntico, exceto no regime de base (RB). Na análise de eficácia de 96 semanas, a taxa de resposta virológica [carga viral indetetável confirmada (ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml)] foi avaliada em doentes a receberem rilpivirina 25 mg uma vez por dia para além do RB *versus* doentes a receberem efavirenz 600 mg uma vez por dia para além de um RB. Foi observada uma eficácia semelhante de rilpivirina em cada ensaio demonstrando não-inferioridade ao efavirenz.

Foram incluídos doentes infetados por VIH-1 sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral com níveis plasmáticos de ARN do VIH-1 ≥ 5000 cópias/ml e foram rastreados para suscetibilidade aos N(t)RTIs e ausência de mutações associadas a resistências específicas associadas a NNRTIs. No

ensaio ECHO, o RB foi fixado aos N(t)RTIs tenofovir disoproxil fumarato mais emtricitabina. No ensaio THRIVE, o RB consistiu em 2 N(t)RTIs selecionados pelo investigador: tenofovir disoproxil fumarato mais emtricitabina ou zidovudina mais lamivudina ou abacavir mais lamivudina. No estudo ECHO, a aleatorização foi estratificada por rastreamento da carga viral. No estudo THRIVE, a aleatorização foi estratificada por rastreamento da carga viral e por RB de N(t)RTI.

Esta análise incluiu 690 doentes no estudo ECHO e 678 doentes no estudo THRIVE que completaram 96 semanas de tratamento ou que descontinuaram mais cedo.

Na análise agrupada dos estudos ECHO e THRIVE, as características demográficas e basais estavam equilibradas entre o grupo de tratamento com rilpivirina e o grupo de tratamento com efavirenz. A tabela 3 apresenta as características iniciais, selecionadas, da doença, dos doentes nos grupos de tratamento com rilpivirina e efavirenz.

Tabela 3: Características basais da doença em indivíduos adultos infectados por VIH-1 sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral nos ensaios ECHO e THRIVE (análise agrupada)

	Dados agrupados dos ensaios ECHO e THRIVE	
	Rilpivirina + RB N = 686	Efavirenz + RB N = 682
Características iniciais da doença		
Mediana no nível de base plasmático de ARN do VIH-1 iniciais (intervalo), log ₁₀ cópias/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Mediana no nível de base da contagem de células CD4+ iniciais (intervalo), x 10 ⁶ células/l	249 (1-888)	260 (1-1 137)
Percentagem de indivíduos com: coinfeção por vírus da hepatite B/C	7,3%	9,5%
Percentagem de doentes com os seguintes regimes de base:		
tenofovir disoproxil fumarato mais emtricitabina	80,2%	80,1%
zidovudina mais lamivudina	14,7%	15,1%
abacavir mais lamivudina	5,1%	4,8%

RB = regime de base

A tabela 4 apresenta os resultados da análise de eficácia às 48 e às 96 semanas para doentes tratados com rilpivirina e doentes tratados com efavirenz a partir dos dados agrupados dos ensaios ECHO e THRIVE. A taxa de resposta (carga viral indetetável confirmada do ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml) na semana 96 foi comparável entre o grupo de tratamento com rilpivirina e o grupo de tratamento com efavirenz. Na semana 96, a incidência de falência virológica foi superior no grupo de tratamento com rilpivirina do que no grupo de tratamento com efavirenz; no entanto, a maioria das falências virológicas ocorreu dentro das primeiras 48 semanas de tratamento. Na semana 96, as descontinuações devido a eventos adversos foram superiores no grupo de tratamento com efavirenz do que no grupo de tratamento com rilpivirina. A maioria destas descontinuações ocorreu nas primeiras 48 semanas de tratamento.

Tabela 4: Resultado virológico em indivíduos adultos nos ensaios ECHO e THRIVE (dados agrupados na semana 48 (primária) e análise às 96 semanas; ITT-TLOVR*)

	Resultados da análise às 48 semanas			Resultados da análise às 96 semanas		
	Rilpivirina + RB N = 686	Efavirenz + RB N = 682	Diferença observada (95% IC)[±]	Rilpivirina + RB N = 686	Efavirenz + RB N = 682	Diferença observada (95% IC)[±]
Resposta (ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml confirmadas) [#]	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)
Não-resposta						

Falência virológica [†]						
Global	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% (22/325)	ND	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	ND
Morte	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	ND	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	ND
Descontinuação devido a acontecimento adverso (AA)	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	ND	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	ND
Descontinuação devido a razão não relacionada com AA [¶]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND
Resposta por subcategoria						
Por regime de base NRTI						
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 no nível de base (cópias/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 contagem no nível de base de CD4 (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)

RB=regime de base; IC=intervalo de confiança; N = número de indivíduos por grupo de tratamento. ND = não determinado.

* Tempo em intenção de tratar até à perda de resposta virológica.

± Baseado numa aproximação normal

§ Indivíduos que atingiram resposta virológica (duas cargas virais consecutivas < 50 cópias/ml) e a qual foi mantida durante a semana 48/96.

Diferença prevista das taxas de resposta (95% IC) da análise das 48 semanas: 1,6% (-2,2%; 5,3%) e para a análise das 96 semanas -0,4% (-4,6%; 3,8%); ambos os valores-p < 0,0001 (não-inferioridade na margem de 12%) a partir do modelo de regressão logística, incluindo fatores de estratificação e estudo.

† Falência virológica na análise de eficácia agrupada: inclui indivíduos que tiveram recaída (carga viral confirmada ≥ 50 cópias/ml após terem respondido ao tratamento) ou aqueles que nunca tiveram supressão (sem carga viral confirmada < 50 cópias/ml, quer em tratamento ou descontinuação devido a falta ou perda de eficácia).

¶ p. Ex., Perda de acompanhamento, não adesão, retirada do consentimento.

Na semana 96, a alteração média, desde o nível de base, da contagem de células CD4+ foi de +228 x 10⁶ células/l no grupo de tratamento com rilpivirina e +219 x 10⁶ células/l no grupo de tratamento com efavirenz, na análise agrupada dos ensaios ECHO e THRIVE [diferença estimada de tratamento (95% IC): 11,3 (-6,8; 29,4)].

Para a análise de resistência agrupada de 96 semanas, os resultados de resistência para doentes com falência virológica definida no protocolo e genótipos emparelhados (nível inicial e falência) são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de resistência por utilização de regimes iniciais NRTI (resultados de dados agrupados dos ensaios ECHO e THRIVE na análise de resistência de 96 semanas)

	tenofovir/ emtricitabina	zidovudina/ lamivudina	abacavir/ lamivudina	Todos*
<i>Tratados com rilpivirina</i>				
Resistência [#] à emtricitabina/lamivudina % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Resistência à rilpivirina % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
<i>Tratados com Efavirenz</i>				
Resistência à emtricitabina/lamivudina % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Resistência ao efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* O número de doentes com falência virológica e genótipos emparelhados (nível de base e falência) foram 71, 11 e 4 para rilpivirina e 30, 10, e 2 para efavirenz, para os regimes de tenofovir/emtricitabina, zidovudina/lamivudina, e abacavir/lamivudina, respetivamente.

A resistência foi definida como o aparecimento de qualquer mutação associada a resistência durante a falência.

Para os doentes que não responderam à terapêutica com rilpivirina e que desenvolveram resistência à rilpivirina, foi geralmente observada resistência cruzada a outros NNRTIs aprovados (etravirina, efavirenz, nevirapina).

O estudo TMC278-C204 foi um ensaio de fase 2b aleatorizado, com controlo ativo conduzido com doentes adultos infetados por VIH-1 sem experiência terapêutica antirretroviral, que consiste em 2 partes: uma parte inicial parcialmente oculta de determinação da dose [doses ocultas de rilpivirina] até às 96 semanas, seguida de uma parte sem ocultação de longa duração. Na parte do ensaio sem ocultação, os doentes originalmente aleatorizados para uma das três doses de rilpivirina foram todos tratados com rilpivirina 25 mg uma vez por dia, para além de um RB, assim que a dose dos estudos de fase 3 foi selecionada. Os doentes no grupo de controlo receberam efavirenz 600 mg uma vez por dia, para além de um RB em ambas as partes do estudo. O RB consistiu em 2 N(t)RTIs selecionados pelo investigador: zidovudina mais lamivudina ou tenofovir disoproxil fumarato mais emtricitabina.

O estudo TMC278-C204 incluiu 368 doentes adultos infetados por VIH-1 sem experiência terapêutica, com níveis plasmáticos de ARN do VIH-1 $\geq 5\ 000$ cópias/ml, que tinham recebido anteriormente tratamento com um N(t)RTI ou um inibidor da protease, com uma duração ≤ 2 semanas, sem que tenham utilizado anteriormente NNRTIs, tendo sido rastreados para suscetibilidade a N(t)RTI e para ausência de mutações específicas associadas a resistência aos NNRTIs.

Às 96 semanas, a proporção de doentes com ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml a receberem rilpivirina 25 mg (N = 93) comparativamente com os doentes a receberem efavirenz (N = 89) foi de 76% e 71%, respetivamente. O aumento médio desde o nível de base nas contagens de células CD4⁺ foi de 146×10^6 células/l em doentes a receberem rilpivirina 25 mg e 160×10^6 células/l em doentes a receberem efavirenz.

Dos doentes que responderam na semana 96, 74% dos doentes que receberam rilpivirina permaneceram com carga viral indetetável (ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml) na semana 240, em comparação com 81% dos doentes que receberam efavirenz. Não foram identificadas questões de segurança nas análises da semana 240.

População pediátrica

Indivíduos pediátricos sem experiência terapêutica prévia com 12 anos até menos de 18 anos de idade

A farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de rilpivirina 25 mg uma vez por dia, em combinação com um regime de base selecionado pelo investigador contendo dois NRTIs, foram avaliadas na Coorte 1 do ensaio TMC278-C213 de fase 2, aberto, de braço único em adolescentes infectados pelo VIH-1, sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral, pesando pelo menos 32 kg. Esta análise incluiu 36 doentes que completaram pelo menos 48 semanas de tratamento ou descontinuaram antes.

Os 36 indivíduos tinham uma idade mediana de 14,5 anos (intervalo: 12 a 17 anos), e 55,6% era do género feminino, 88,9% de raça Negra e 11,1% Asiáticos. A mediana de ARN do VIH-1 no plasma no nível basal era de 4,8 log₁₀ cópias por ml, e a mediana de contagem de células CD4+ no nível basal era de 414 x 10⁶ células/l (intervalo: 25 a 983 x 10⁶ células/l).

A Tabela 6 resume os resultados virológicos da semana 48 e semana 240 para a Coorte 1 do ensaio TMC278-C213. Seis indivíduos descontinuaram devido a falência virológica até à semana 48 e 3 indivíduos descontinuaram após a semana 48. Um indivíduo descontinuou devido a um acontecimento adverso na semana 48 e nenhum indivíduo adicional descontinuou devido a acontecimentos adversos na semana 240 da análise.

Tabela 6: Resultado virológico em indivíduos adolescentes na Coorte 1 do ensaio TMC278-C213 – análise da semana 48 e semana 240; ITT-TLOVR*

	Semana 48 N=36	Semana 240 N=32
Resposta (ARN do VIH 1 < 50 cópias/ml confirmadas) [§]	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)
Não-resposta		
Falência virológica [±]		
Global	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)
Aumento na contagem de células CD4+ (média)	201,2 x 10 ⁶ células/l	113,6 x 10 ⁶ células/l

N= número de indivíduos por grupo de tratamento.

* Tempo em intenção de tratar até à perda de resposta virológica.

§ Indivíduos que atingiram resposta virológica (duas cargas virais consecutivas < 50 cópias/ml) e a qual foi mantida durante a semana 48 e semana 240.

± Falência virológica na análise de eficácia: inclui indivíduos que tiveram recaída (carga viral confirmada ≥ 50 cópias/ml após terem respondido ao tratamento) ou aqueles que nunca tiveram supressão (sem carga viral confirmada < 50 cópias/ml, quer em tratamento ou descontinuação devido a falta ou perda de eficácia).

Indivíduos pediátricos sem experiência terapêutica prévia com 6 anos até menos de 12 anos de idade

A farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de rilpivirina, com doses ajustadas segundo o peso de 12,5, 15 e 25 mg uma vez por dia, em combinação com um regime de base selecionado pelo investigador contendo dois NRTIs, foram avaliadas na Coorte 2 do ensaio TMC278-C213, de fase 2, aberto, de braço único em indivíduos pediátricos infectados pelo VIH-1, sem experiência terapêutica prévia, com 6 anos até menos de 12 anos de idade e pesando, pelo menos, 17 kg. A análise à semana 48 incluiu 18 indivíduos; 17 (94,4%) indivíduos completaram o período de tratamento de 48 semanas e 1 (5,6%) indivíduo interrompeu o estudo precocemente devido a ter atingido um objetivo virológico. Os 18 indivíduos tinham uma idade mediana de 9,0 anos (intervalo de 6 a 11 anos) e o peso mediano no nível de base era de 25 kg (intervalo de 17 a 51 kg). 88,9% era de raça

negra e 38,9% era do género feminino. A mediana da carga viral no plasma no nível basal era de 55 400 (intervalo de 567 a 149 000) cópias/ml, e a mediana de contagem absoluta de células CD4⁺ no nível basal era de 432,5 x 10⁶ células/l (intervalo de 12 a 2068 x 10⁶ células/l).

O número de indivíduos com ARN do VIH-1 <50 cópias/ml na semana 48 foi de 13/18 (72,2%), enquanto 3/18 (16,7%) indivíduos tinham ARN do VIH-1 ≥50 cópias/ml na semana 48. Dois indivíduos tinham dados de carga viral em falta na semana 48, mas permaneceram no estudo. A carga viral destes 2 indivíduos era <50 cópias/ml, após a semana 48. O aumento médio das células CD4⁺ em relação ao nível de base foi de 220 × 10⁶ células/l (intervalo de -520 a 635 x 10⁶ células/l) na semana 48.

Indivíduos pediátricos com supressão virológica com 2 anos até menos de 12 anos de idade

A farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de rilpivirina, com doses ajustadas segundo o peso de 12,5, 15 e 25 mg, em combinação com um regime de base selecionado pelo investigador, foram avaliadas no ensaio TMC278HTX2002, de fase 2, aberto, de braço único em indivíduos pediátricos infetados pelo VIH-1, com supressão virológica, com 2 anos até menos de 12 anos de idade e pesando pelo menos 10 kg. Todos os participantes concluíram o tratamento de 48 semanas.

Os 26 indivíduos tinham uma idade mediana de 9,9 anos, 61,5% era do género masculino, 50% de raça negra, 26,9% asiáticos e 23,1% caucasianos. O peso mediano no nível de base era de 28,1 kg (intervalo de 16 a 60 kg). A carga viral plasmática basal do VIH-1 era indetetável (<50 cópias/ml) em 25 (96,2%) indivíduos e 1 (3,8%) indivíduo tinha uma carga viral plasmática basal ≥50 cópias/ml (125 cópias/ml). A mediana de contagem absoluta de células CD4⁺ no nível basal era de 881,5 x 10⁶ células/l (intervalo de 458 a 1327 x 10⁶ células/l).

Todos os 26 indivíduos tratados com rilpivirina (em combinação com um regime de base) tiveram supressão virológica (carga viral plasmática <50 cópias/ml) na semana 48. A alteração mediana da contagem de células CD4⁺ em relação ao nível de base foi de 27,5 × 10⁶ células/l (intervalo de -275 a 279 x 10⁶ células/l) na semana 48.

Gravidez

A rilpivirina em combinação com um regime de base foi avaliada num ensaio clínico realizado em 19 mulheres grávidas durante o segundo e terceiro trimestres, e no pós-parto. Os dados de farmacocinética demonstram que a exposição total (AUC) à rilpivirina, como parte de um regime antirretroviral, foi aproximadamente 30% inferior durante a gravidez em comparação com o pós-parto (6-12 semanas). A resposta virológica foi, de uma maneira geral, preservada ao longo do estudo: dos 12 doentes que completaram o estudo, 10 doentes apresentaram supressão no final do estudo; nos outros 2 doentes foi observado um aumento da carga viral apenas no pós-parto, suspeitando-se que, pelo menos para 1 doente tal tenha sido devido a adesão subótima. Não ocorreu transmissão de mãe para filho no total das 10 crianças nascidas de mães que completaram o ensaio e para as quais estava disponível o estado relativamente ao VIH. A rilpivirina foi bem tolerada durante a gravidez e no pós-parto. Não se verificaram novos achados de segurança em comparação com o perfil de segurança conhecido para a rilpivirina em adultos infetados com VIH-1 (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas da rilpivirina têm sido avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em doentes com 6 ou mais anos de idade e peso ≥ 16 kg infetados por VIH-1 sem experiência prévia à terapêutica antirretroviral e com supressão virológica. A exposição à rilpivirina foi, no geral, inferior nos doentes infetados por VIH-1 comparativamente aos indivíduos saudáveis.

Absorção

Após a administração oral, a concentração plasmática máxima da rilpivirina é normalmente alcançada no período de 4-5 horas. A biodisponibilidade absoluta de EDURANT é desconhecida.

Efeito dos alimentos na absorção

A exposição à rilpivirina foi aproximadamente 40% inferior quando EDURANT foi administrado em jejum, comparativamente a uma refeição calórica normal (533 kcal) ou a uma refeição rica em gorduras e calorias (928 kcal). Quando EDURANT foi administrado apenas com uma bebida nutricional rica em proteínas, as exposições foram 50% inferiores comparativamente à sua administração com uma refeição. EDURANT **deve ser administrado com uma refeição** de modo a obter uma absorção ótima. Tomar EDURANT em jejum ou apenas com uma bebida nutricional pode resultar numa diminuição das concentrações plasmáticas de rilpivirina, o que pode reduzir potencialmente o efeito terapêutico de EDURANT (ver secção 4.2).

Distribuição

A rilpivirina liga-se aproximadamente 99,7% às proteínas plasmáticas *in vitro*, principalmente à albumina. A distribuição da rilpivirina em compartimentos não plasmáticos (p. Ex. Fluido cérebroespinal, secreções do trato genital) não foi avaliada em seres humanos.

Biotransformação

Experiências *in vitro* indicam que a rilpivirina sofre principalmente um metabolismo oxidativo mediado pelo sistema (CYP) 3^a do citocromo P450.

Eliminação

O tempo de semivida de eliminação da rilpivirina na fase terminal é aproximadamente 45 horas. Após a administração oral de uma dose única de ¹⁴C-rilpivirina, uma média de 85% e 6,1% da radioatividade pode ser recuperada nas fezes e urina, respetivamente. Nas fezes, a rilpivirina inalterada representou em média 25% da dose administrada. Apenas vestígios de rilpivirina inalterada (< 1% da dose) foram detetados na urina.

Informação adicional para populações especiais

População pediátrica

A farmacocinética da rilpivirina em doentes pediátricos infetados pelo VIH-1, sem experiência terapêutica prévia ou com supressão virológica, com idade igual ou superior a 6 anos e inferior a 18 anos, pesando pelo menos 16 kg, que receberam o regime posológico recomendado de rilpivirina com base no peso, foi comparável ou superior (i.e., AUC 39% superior, com base nos modelos farmacocinéticos) à obtida em doentes adultos infetados pelo VIH-1 sem experiência terapêutica prévia.

A farmacocinética da rilpivirina em doentes pediátricos com idade inferior a 6 anos ou pesando menos de 16 kg não foi formalmente avaliada em doentes.

Idosos

A análise farmacocinética da população em doentes infetados por VIH demonstrou que a farmacocinética da rilpivirina não é diferente ao longo do intervalo de idades analisado (18 a 78 anos), com apenas 3 indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos de idade. Não é necessário qualquer ajuste da dose de EDURANT em doentes idosos. EDURANT deve ser utilizado com precaução nesta população (ver secção 4.2).

Género

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes entre homens e mulheres na farmacocinética da rilpivirina.

Raça

A análise farmacocinética da população de rilpivirina em doentes infetados por VIH indicou que a raça não tinha um efeito clinicamente relevante na exposição à rilpivirina.

Compromisso hepático

A rilpivirina é metabolizada e eliminada principalmente pelo fígado. Num estudo que comparou 8 doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação Child-Pugh A) a 8 controlos correspondentes, e 8 doentes com compromisso hepático moderado (classificação Child-Pugh B) a 8 controlos correspondentes, a exposição da dose múltipla da rilpivirina foi 47% superior em doentes com compromisso hepático ligeiro e 5% superior em doentes com compromisso hepático moderado. No entanto, não pode ser excluído que a exposição à rilpivirina livre, farmacologicamente ativa aumenta significativamente no compromisso hepático moderado.

Não é sugerido qualquer ajuste da dose, mas é necessária precaução em doentes com compromisso hepático moderado. EDURANT não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (pontuação Child-Pugh C). Assim, EDURANT não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Coinfeção pelo vírus da Hepatite B e/ou C

A análise farmacocinética da população indicou que a coinfeção pelo vírus da hepatite B e/ou C não teve um efeito clinicamente relevante na exposição à rilpivirina.

Compromisso renal

A farmacocinética da rilpivirina não foi estudada em doentes com compromisso renal. A eliminação renal da rilpivirina é negligenciável. Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso renal grave ou nefropatia em fase terminal, EDURANT deve ser utilizado com precaução, uma vez que as concentrações plasmáticas podem ser aumentadas devido à alteração da absorção, distribuição e/ou metabolismo do fármaco secundário ao compromisso renal. Em doentes com compromisso renal grave ou nefropatia em fase terminal a associação de EDURANT com um inibidor potente da CYP3A só deve ser utilizada se os benefícios forem superiores aos riscos. Uma vez que a rilpivirina liga-se extensamente às proteínas plasmáticas, é improvável que seja significativamente removida por hemodiálise ou diálise peritoneal (ver secção 4.2).

Gravidez e pós-parto

A exposição à rilpivirina total após a toma de rilpivirina 25 mg, uma vez por dia, como parte de um regime antirretroviral, foi inferior durante a gravidez (semelhante para o segundo e terceiro trimestres) em comparação com o pós-parto (ver Tabela 7). A diminuição nos parâmetros farmacocinéticos da rilpivirina não-ligada (isto é, ativa) observada durante a gravidez em comparação com o pós-parto, foi menos pronunciada do que para a rilpivirina total.

Em mulheres a receber rilpivirina 25 mg, uma vez por dia, durante o segundo trimestre de gravidez, os valores intra-individuais médios da C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} da rilpivirina total foram, respetivamente, 21%, 29% e 35% mais baixos em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} foram, respetivamente, 20%, 31% e 42% mais baixos em comparação com o pós-parto.

Tabela 7: Resultados Farmacocinéticos da Rilpivirina Total após Administração de Rilpivirina 25 mg, Uma Vez por Dia, como parte de um Regime Antirretroviral, durante o 2º Trimestre de gravidez, 3º Trimestre de gravidez e no Pós-parto

Farmacocinética da rilpivirina total (média ± DP, t_{max} : mediana [intervalo])	Pós-parto (6-12 Semanas) (n=11)	Segundo trimestre de gravidez (n=15)	Terceiro trimestre de gravidez (n=13)
C_{min} , ng/mL	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
C_{max} , ng/mL	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 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	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade repetida

Foi observada toxicidade hepática associada com a indução das enzimas hepáticas em roedores. Nos cães foram observados efeitos semelhantes a colestase.

Estudos de toxicologia reprodutiva

Estudos em animais não demonstraram evidências de toxicidade embrionária ou fetal relevantes ou efeitos na função reprodutiva. Não se verificou teratogenicidade com rilpivirina em ratos fêmea e coelhos. As exposições (com base na AUC) a Níveis Em Que Não Foram Observados Efeitos Adversos (NOAELs) embrio-fetais em ratos fêmea e coelhos foram, respectivamente, 15 e 70 vezes superiores comparativamente à exposição em seres humanos (idade mínima de 12 anos e peso superior a 32 kg) na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia.

Carcinogênese e mutagênese

O potencial carcinogênico da rilpivirina foi avaliado através de uma administração oral por sonda gástrica em ratinhos e ratos até às 104 semanas. Nas doses mais baixas testadas nos estudos de carcinogenicidade, as exposições sistêmicas (baseadas na AUC) à rilpivirina foram superiores a 12 vezes (ratinhos) e superiores a 1,4 vezes (ratos), comparativamente à exposição esperada em seres humanos na dose de 25 mg uma vez por dia. Nos ratos não houve neoplasias relacionadas com o fármaco. Nos ratinhos a rilpivirina foi positiva para neoplasias hepatocelulares em machos e fêmeas. Os resultados hepatocelulares observados em ratinhos podem ser específicos dos roedores.

A rilpivirina apresentou resultados negativos na ausência e presença de um sistema de ativação metabólico, no ensaio de mutação reversa de Ames *in vitro* e no ensaio de clastogenicidade de linfomas do rato *in vitro*. A rilpivirina não induziu lesões cromossômicas no teste de micronúcleos *in vivo* em ratinhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica (E468)
Povidona K30 (E1201)
Polissorbato 20
Celulose microcristalina siliciada (E460)
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento do comprimido

Lactose mono-hidratada
Hipromelose 2910 6 mPa.s (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3000
Triacetina (E1518)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frasco de origem para proteger da luz. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de 75 ml de polietileno de alta densidade (HDPE) com uma tampa de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças e forro de selo da indução. Cada embalagem contém um frasco com 30 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/736/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de novembro de 2011
Data da última renovação: 22 de julho de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

EDURANT 2,5 mg comprimidos dispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido dispersível contém cloridrato de rilpivirina equivalente a 2,5 mg de rilpivirina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido dispersível contém 5,51 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos dispersíveis

Branco a esbranquiçados, redondos, de 6,5 mm, com “TMC” gravado num dos lados e “PED” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

EDURANT, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, é indicado para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) em doentes pediátricos com 2 anos até menos de 18 anos de idade que pesem, pelo menos, 14 kg até menos de 25 kg, sem mutações conhecidas associadas a resistência à classe dos inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTI) e com uma carga viral de ARN do VIH-1 $\leq 100\ 000$ cópias/ml (ver secções 4.4 e 5.1).

O teste de resistência genotípica deve orientar a utilização de EDURANT (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infecção por VIH.

Posologia

A dose recomendada de EDURANT em doentes pediátricos com 2 anos até menos de 18 anos de idade baseia-se no peso corporal (ver Tabela 1). Os comprimidos dispersíveis de 2,5 mg de EDURANT só devem ser administrados em doentes pediátricos que pesem, pelo menos, 14 kg e menos de 25 kg. EDURANT tem de **ser disperso em água e tomado com uma refeição** (ver secção 5.2).

Tabela 1: Dose recomendada de EDURANT para doentes pediátricos

Peso corporal	Dose (uma vez por dia, com uma refeição)
Superior ou igual a 14 kg e inferior a 20 kg	12,5 mg qd (cinco comprimidos dispersíveis de 2,5 mg)
Superior ou igual a 20 kg e inferior a 25 kg	15 mg qd (seis comprimidos dispersíveis de 2,5 mg)

Comprimidos revestidos por película

EDURANT está também disponível na forma de EDURANT comprimidos de 25 mg. Os comprimidos revestidos por película de 25 mg de EDURANT devem ser administrados em doentes pediátricos e adultos que pesem, pelo menos, 25 kg. Foi observada uma diferença na biodisponibilidade de 1 x 25 mg comprimido revestido por película e 10 x 2,5 mg comprimidos dispersíveis, pelo que não são permutáveis.

Dose esquecida

Se um doente se esquecer de tomar uma dose de EDURANT no período de 12 horas após a hora em que é habitualmente tomada, o doente tem de tomar o medicamento com uma refeição o mais rápido possível e prosseguir com o esquema posológico habitual. Se um doente se esquecer de tomar uma dose de EDURANT num período superior a 12 horas após a hora em que é habitualmente tomada, o doente não deve tomar a dose que se esqueceu, mas deverá continuar com o esquema posológico habitual.

Se um doente vomitar no período de 4 horas após tomar o medicamento, deverá ser tomada outra dose de EDURANT com uma refeição. Se um doente vomitar num período superior a 4 horas após ter tomado o medicamento, o doente não necessita de tomar outra dose de EDURANT até à próxima toma do esquema posológico habitual.

Populações especiais

Compromisso renal

EDURANT tem sido estudado principalmente em doentes com função renal normal. Não é necessário ajuste da dose de rilpivirina em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal, a rilpivirina deve ser utilizada com precaução. Em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal, a associação de rilpivirina com um inibidor potente do CYP3A (por ex. inibidor da protease VIH potenciado com ritonavir) só deve ser utilizado se os benefícios forem superiores aos riscos (ver secção 5.2).

O tratamento com rilpivirina resultou num pequeno aumento inicial dos níveis médios de creatinina sérica, os quais se mantiveram estáveis ao longo do tempo, não sendo considerado clinicamente relevante (ver secção 4.8).

Compromisso hepático

Existe informação limitada relacionada com a utilização de EDURANT nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (classificação Child-Pugh A ou B). Não é necessário qualquer ajuste da dose de EDURANT em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. EDURANT deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado. EDURANT não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (classificação Child-Pugh C). Assim, EDURANT não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de EDURANT em crianças com idade inferior a 2 anos ou que pesem menos de 14 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Gravidez

Foram observadas exposições inferiores de rilpivirina durante a gravidez, pelo que a carga viral deve ser monitorizada cuidadosamente. Em alternativa, pode considerar-se mudar para outro regime de TARV (ver secções 4.4, 4.6, 5.1 e 5.2).

Modo de administração

EDURANT comprimidos dispersíveis **tem de ser disperso em água e tem de ser tomado com uma refeição** (ver secção 5.2). O doente não deve mastigar ou engolir os comprimidos dispersíveis de EDURANT inteiros. Para facilitar a administração, a mistura dispersa pode ser ainda mais diluída com as seguintes bebidas ou alimentos moles: água, leite, sumo de laranja ou puré de maçã. Devem seguir-se as seguintes instruções:

- Colocar os comprimidos num copo, adicionar 5 ml (1 colher de chá) de água à temperatura ambiente. Não esmagar os comprimidos.
- Agitar o copo cuidadosamente para dispersar os comprimidos. A mistura começará a ficar turva.

- Tomar imediatamente todo o medicamento preparado ou adicionar mais 5 ml (1 colher de chá) de água ou de qualquer um dos seguintes alimentos para facilitar a administração: leite, sumo de laranja ou puré de maçã que tenha atingido a temperatura ambiente antes da utilização. Agitar cuidadosamente e tomar de imediato todo o medicamento. Se necessário, pode ser utilizada uma colher.
- Garantir que toda a dose é tomada e que não resta nenhum medicamento no copo; se necessário, adicionar mais 5 ml (1 colher de chá) de água ou a mesma bebida (leite, sumo de laranja) ou puré de maçã, agitar cuidadosamente e beber de imediato.

O doente tem de tomar a dose do medicamento imediatamente. Se não for tomada imediatamente, a mistura deve ser eliminada e deve ser preparada uma nova dose de medicamento.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

EDURANT não deverá ser administrado em associação com os seguintes medicamentos, uma vez que podem ocorrer reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina (devido à indução da enzima CYP3A ou ao aumento do pH gástrico), o que pode resultar na perda do efeito terapêutico de EDURANT (ver secção 4.5):

- os anticonvulsivantes carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- os antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- inibidores da bomba de prótons, tais como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- o glucocorticoide sistémico dexametasona, exceto como tratamento de dose única
- hipericão (*Hypericum perforatum*).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Falência virológica e desenvolvimento de resistência

EDURANT não tem sido avaliado em doentes com falência virológica anterior a qualquer outra terapêutica antirretroviral. A lista de mutações associadas a resistência à rilpivirina presente na secção 5.1 deve apenas orientar a utilização de EDURANT no tratamento da população sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral.

Na análise de eficácia agrupada a partir dos ensaios clínicos de fase 3 TMC278-C209 (ECHO) e TMC278-C215 (THRIVE) em adultos, ao longo de 96 semanas, os doentes tratados com rilpivirina com uma carga viral de base de ARN do VIH-1 > 100 000 cópias/ml tiveram um risco superior de falência virológica (18,2% com rilpivirina versus 7,9% com efavirenz) comparativamente com os doentes com uma carga viral de base de ARN do VIH-1 ≤ 100 000 cópias/ml (5,7% com rilpivirina versus 3,6% com efavirenz). Nas primeiras 48 semanas destes ensaios observou-se um risco aumentado de falência virológica no grupo de tratamento com rilpivirina (ver secção 5.1). Os doentes com carga viral de base de ARN do VIH-1 > 100 000 cópias/ml que tiveram falência virológica apresentaram uma taxa mais elevada de resistência emergente ao tratamento da classe de inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs). Houve mais doentes com falência virológica com rilpivirina a desenvolver resistência associada à lamivudina/emtricitabina do que aqueles que desenvolveram falência virológica com efavirenz (ver secção 5.1).

Os resultados em adolescentes e doentes pediátricos no ensaio TMC278-C213 foram geralmente em linha com estes dados. Não foram observadas falências virológicas no ensaio TMC278HTX2002 (ver secção 5.1 para mais detalhes).

Apenas os doentes considerados propensos a ter boa adesão ao tratamento antirretroviral devem ser tratados com rilpivirina, já que a adesão subótima pode levar ao desenvolvimento de resistência e a perda de futuras opções de tratamento.

Tal como com outros medicamentos antirretrovirais, o teste de resistência deve orientar a utilização de rilpivirina (ver secção 5.1).

Cardiovascular

Nas doses supraterapêuticas (75 mg e 300 mg uma vez por dia), a rilpivirina tem sido associada ao prolongamento do intervalo QTc do eletrocardiograma (ECG) (ver secções 4.5, 4.8 e 5.2). EDURANT na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia não está associada a um efeito clinicamente significativo no intervalo QTc. EDURANT deve ser utilizado com precaução quando administrado concomitantemente com medicamentos com risco conhecido de Torsade de Pointes.

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave, no momento do início da TARVc, pode surgir uma reação inflamatória a agentes patogénicos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves ou agravamento dos sintomas. Estas reações foram observadas normalmente nas primeiras semanas ou meses após o início da TARVc. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou localizadas e a pneumonia causada por *Pneumocystis jiroveci*. Deve proceder-se à avaliação de quaisquer sintomas inflamatórios e, quando necessário, instituir tratamento.

Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.8).

Gravidez

EDURANT deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco. Foram observadas exposições inferiores de rilpivirina quando a rilpivirina 25 mg, uma vez por dia, foi administrada durante a gravidez. Nos estudos de fase 3, uma exposição inferior de rilpivirina, semelhante à observada durante a gravidez, foi associada a um aumento do risco de falência virológica pelo que a carga viral deve ser monitorizada cuidadosamente (ver secções 4.6, 5.1 e 5.2). Em alternativa, pode considerar-se mudar para outro regime de TARV.

Informação importante sobre alguns dos componentes de EDURANT

EDURANT contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total em lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos que afetam a exposição à rilpivirina

A rilpivirina é metabolizada principalmente pelo citocromo P450 (CYP)3A. Os medicamentos que induzem ou inibem o CYP3A podem, assim, afetar a depuração da rilpivirina (ver secção 5.2). Tem sido observada a diminuição das concentrações plasmáticas de rilpivirina, com a administração concomitante de rilpivirina e medicamentos que induzem o CYP3A, o que pode reduzir o efeito terapêutico de rilpivirina.

Tem sido observado o aumento das concentrações plasmáticas de rilpivirina com a administração concomitante de rilpivirina e medicamentos que inibem o CYP3A.

A administração concomitante de rilpivirina e de medicamentos que aumentam o pH gástrico pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas de rilpivirina, o que pode reduzir potencialmente o efeito terapêutico de EDURANT.

Medicamentos que são afetados pela utilização de rilpivirina

Não é provável que a rilpivirina, na dose recomendada, tenha um efeito clinicamente relevante na exposição de medicamentos metabolizados pelas enzimas CYP.

A rilpivirina inibe a glicoproteína-P *in vitro* (IC₅₀ é 9,2 µM). Num estudo clínico, a rilpivirina não afetou significativamente a farmacocinética da digoxina. Contudo, não pode ser totalmente excluído o facto de que a rilpivirina pode aumentar a exposição a outros medicamentos transportados pela glicoproteína-P, mais sensíveis à inibição da P-gp intestinal, i.e., dabigatrano etexilato.

A rilpivirina é um inibidor *in vitro* do transportador MATE-2K com um IC₅₀ < 2,7 nM. As implicações clínicas deste achado são atualmente desconhecidas.

As interações conhecidas e teóricas com medicamentos antirretrovirais e não antirretrovirais selecionados estão listadas na Tabela 2.

Tabela de interações

Os estudos de interação foram apenas efetuados em adultos.

As interações entre a rilpivirina e os medicamentos administrados concomitantemente estão listadas na Tabela 2 (o aumento é indicado como “↑”, diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”, não aplicável como “NA”, intervalo de confiança como “IC”).

Tabela 2: INTERAÇÕES E RECOMENDAÇÕES POSOLÓGICAS COM OUTROS MEDICAMENTOS

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação Alteração geométrica média (%)	Recomendações relativas à administração concomitante
ANTI-INFECIOSOS		
Antirretrovirais		
<i>NRTIs /N[t]/RTIs do VIH</i>		
Didanosina*# 400 mg uma vez por dia	didanosina AUC ↑ 12% didanosina C _{min} NA didanosina C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔ rilpivirina C _{max} ↔	Não é necessário qualquer ajuste da dose. A didanosina deve ser administrada pelo menos duas horas antes ou pelo menos quatro horas após a administração de rilpivirina.
Tenofovir, disoproxil *# 245 mg uma vez por dia	tenofovir AUC ↑ 23% tenofovir C _{min} ↑ 24% tenofovir C _{max} ↑ 19% rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔ rilpivirina C _{max} ↔	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
Outros NRTIs (abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina e zidovudina)	Não foi estudado. Não são esperadas interações medicamentosas clinicamente relevantes.	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
<i>NNRTIs do VIH</i>		
NNRTIs (delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina)	Não foi estudado.	Não se recomenda a administração concomitante de rilpivirina com outros NNRTIs.
<i>IPs do VIH – administrados concomitantemente com uma dose baixa de ritonavir</i>		
Darunavir/ritonavir*# 800/100 mg uma vez por dia	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina C _{min} ↑ 178% rilpivirina C _{max} ↑ 79% (inibição das enzimas CYP3A)	A utilização concomitante de rilpivirina com inibidores da protease potenciados com ritonavir causa um aumento das concentrações plasmáticas de rilpivirina, mas não é necessário qualquer ajuste da dose.

Lopinavir/ritonavir (cápsula de gel mole)*# 400/100 mg duas vezes por dia	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11% lopinavir C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↑ 52% rilpivirina C _{min} ↑ 74% rilpivirina C _{max} ↑ 29%	
	(inibição das enzimas CYP3A)	
Outros IPs potenciados (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Não foi estudado.	
<i>IPs do VIH – sem a administração concomitante de uma dose baixa de ritonavir</i>		
IPs não potenciados (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Não foi estudado. É esperado um aumento da exposição à rilpivirina. (inibição das enzimas CYP3A)	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
<i>Antagonistas dos recetores CCR5</i>		
Maraviroc	Não foi estudado. Não são esperadas interações medicamentosas clinicamente relevantes.	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
<i>Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase do VIH</i>		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9% raltegravir C _{min} ↑ 27% raltegravir C _{max} ↑ 10% rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔ rilpivirina C _{max} ↔	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
Outros Agentes Antivirais		
Ribavirina	Não foi estudado. Não são esperadas interações medicamentosas clinicamente relevantes.	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
Simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10% rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↑ 25% rilpivirina C _{max} ↔	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
OUTROS AGENTES		
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Não foi estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina. (indução das enzimas CYP3A)	A rilpivirina não deve ser utilizada em associação com estes anticonvulsivantes, uma vez que a administração concomitante pode resultar na perda do efeito terapêutico de rilpivirina (ver secção 4.3).

AGENTES ANTIFÚNGICOS DE TIPO AZOL		
Cetoconazol* [#] 400 mg uma vez por dia	cetoconazol AUC ↓ 24% cetoconazol C _{min} ↓ 66% cetoconazol C _{max} ↔ (indução da enzima CYP3A devido a elevadas doses de rilpivirina durante o estudo) rilpivirina AUC ↑ 49% rilpivirina C _{min} ↑ 76% rilpivirina C _{max} ↑ 30% (inibição das enzimas CYP3A)	Nas doses recomendadas uma vez por dia, não é necessário qualquer ajuste da dose quando rilpivirina é administrada concomitantemente com cetoconazol.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Não foi estudado. A utilização concomitante de EDURANT com agentes antifúngicos de tipo azol pode causar um aumento das concentrações plasmáticas de rilpivirina. (inibição das enzimas CYP3A)	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina* [#] 600 mg uma vez por dia	rifampicina AUC ↔ rifampicina C _{min} NA rifampicina C _{max} ↔ 25-desacetil-rifampicina AUC ↓ 9% 25-desacetil-rifampicina C _{min} NA 25-desacetil-rifampicina C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↓ 80% rilpivirina C _{min} ↓ 89% rilpivirina C _{max} ↓ 69% (indução das enzimas CYP3A)	A rilpivirina não deve ser utilizada em associação com a rifampicina, uma vez que é provável que a administração concomitante resulte na perda do efeito terapêutico de rilpivirina (ver secção 4.3).
Rifapentina	Não foi estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina. (indução das enzimas CYP3A)	A rilpivirina não deve ser utilizada em associação com a rifapentina, uma vez que é provável que a administração concomitante resulte na perda do efeito terapêutico de rilpivirina (ver secção 4.3).
ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS		
Claritromicina Eritromicina	Não foi estudado. É esperado um aumento da exposição à rilpivirina. (inibição das enzimas CYP3A)	Se possível, devem ser consideradas alternativas, tais como a azitromicina.
GLUCOCORTICÓIDES		
Dexametasona (sistémica, exceto utilização em dose única)	Não foi estudado. São esperadas reduções nas concentrações plasmáticas de rilpivirina dependentes da dose. (indução das enzimas CYP3A)	A rilpivirina não deve ser utilizada em associação com a dexametasona sistémica (exceto em dose única), uma vez que a administração concomitante pode resultar na perda do efeito terapêutico de rilpivirina (ver secção 4.3). Devem ser consideradas alternativas, especialmente para a utilização a longo-prazo.

INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES		
Omeprazol*# 20 mg uma vez por dia	omeprazol AUC ↓ 14% omeprazol C _{min} NA omeprazol C _{max} ↓ 14% rilpivirina AUC ↓ 40% rilpivirina C _{min} ↓ 33% rilpivirina C _{max} ↓ 40% (reduzida absorção devido ao aumento do pH gástrico)	A rilpivirina não deve ser utilizada em associação com inibidores da bomba de protões, uma vez que é provável que a administração concomitante resulte na perda do efeito terapêutico de rilpivirina (ver secção 4.3).
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Não foi estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina. (reduzida absorção devido ao aumento do pH gástrico)	
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H₂		
Famotidina*# Dose única de 40 mg administrada 12 horas antes de rilpivirina	rilpivirina AUC ↓ 9% rilpivirina C _{min} NA rilpivirina C _{max} ↔	A associação de rilpivirina e antagonistas dos receptores H ₂ deve ser utilizada com particular precaução. Apenas devem ser utilizados os antagonistas dos receptores H ₂ que podem ser administrados uma vez por dia. Deverá ser utilizado um esquema posológico restrito, com toma de antagonistas dos receptores H ₂ pelos menos 12 horas antes ou pelo menos 4 horas após a administração de rilpivirina.
Famotidina*# Dose única de 40 mg administrada 2 horas antes de rilpivirina	rilpivirina AUC ↓ 76% rilpivirina C _{min} NA rilpivirina C _{max} ↓ 85% (reduzida absorção devido ao aumento do pH gástrico)	
Famotidina*# Dose única de 40 mg administrada 4 horas após a rilpivirina	rilpivirina AUC ↑ 13% rilpivirina C _{min} NA rilpivirina C _{max} ↑ 21%	
Cimetidina Nizatidina Ranitidina	Não foi estudado. (reduzida absorção devido ao aumento do pH gástrico)	
Antiácidos (p. ex. hidróxido de alumínio ou de magnésio, carbonato de cálcio)	Não foi estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina. (reduzida absorção devido ao aumento do pH gástrico)	
ANTIÁCIDOS		
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona* 60-100 mg uma vez por dia, dose individual	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C _{min} ↓ 22% R(-) metadona C _{max} ↓ 14% rilpivirina AUC ↔* rilpivirina C _{min} ↔* rilpivirina C _{max} ↔* * com base em controlos históricos	Não são necessários ajustes da dose quando se inicia a administração concomitante de metadona com rilpivirina. No entanto, recomenda-se monitorização clínica, uma vez que a terapêutica de manutenção com metadona pode necessitar de ajuste em alguns doentes.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina*	digoxina AUC ↔ digoxina C _{min} NA digoxina C _{max} ↔	Não são necessários ajustes da dose.

ANTICOAGULANTES		
Dabigatrano etexilato	Não foi estudado. O risco do aumento das concentrações plasmáticas de dabigatrano não pode ser excluído. (inibição da P-gp intestinal)	A associação de rilpivirina e dabigatrano etexilato deve ser utilizada com precaução.
ANTIDIABÉTICOS		
Metformina* 850 mg, dose única	metformina AUC ↔ metformina C _{min} NA metformina C _{max} ↔	Não são necessários ajustes de dose.
PRODUTOS À BASE DE PLANTAS		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Não foi estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina. (indução das enzimas CYP3A)	A rilpivirina não deve ser utilizada em associação com produtos que contenham Hipericão, uma vez que a administração concomitante pode resultar na perda do efeito terapêutico de rilpivirina (ver secção 4.3).
ANALGÉSICOS		
Paracetamol*# 500 mg dose única	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↑ 26% rilpivirina C _{max} ↔	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
CONTRACETIVOS ORAIS		
Etinilestradiol* 0,035 mg uma vez por dia Noretindrona* 1 mg uma vez por dia	etinilestradiol AUC ↔ etinilestradiol C _{min} ↔ etinilestradiol C _{max} ↑ 17% noretindrona AUC ↔ noretindrona C _{min} ↔ noretindrona C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔* rilpivirina C _{min} ↔* rilpivirina C _{max} ↔* * com base em controlos históricos	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
INIBIDORES DA HMG-CoA REDUCTASE		
Atorvastatina*# 40 mg uma vez por dia	atorvastatina AUC ↔ atorvastatina C _{min} ↓ 15% atorvastatina C _{max} ↑ 35% rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔ rilpivirina C _{max} ↓ 9%	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# 50 mg dose única	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔ rilpivirina C _{max} ↔	Não é necessário qualquer ajuste da dose.
Vardenafil Tadalafil	Não foi estudado.	Não é necessário qualquer ajuste da dose.

* A interação entre rilpivirina e o medicamento foi avaliada num estudo clínico. Todas as outras interações medicamentosas apresentadas são previstas.

Este estudo de interação foi realizado com uma dose superior às doses recomendadas de rilpivirina, para avaliar o efeito máximo no medicamento administrado concomitantemente. A recomendação posológica é aplicável à dose recomendada de rilpivirina uma vez por dia.

† Este estudo de interação foi realizado com uma dose superior às doses recomendadas de rilpivirina.

Medicamentos que prolongam o intervalo QT

Existe pouca informação disponível sobre o potencial de interação farmacodinâmica entre a rilpivirina e os medicamentos que prolongam o intervalo QTc do ECG. Num estudo realizado em indivíduos saudáveis, foi demonstrado que as doses supraterapêuticas de rilpivirina (75 mg uma vez por dia e 300 mg uma vez por dia) prolongavam o intervalo QTc do ECG (ver secção 5.1). EDURANT deve ser utilizado com precaução quando administrado concomitantemente com um medicamento que apresenta risco conhecido de Torsade de Pointes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma quantidade moderada de dados relativos a mulheres grávidas (resultados de entre 300-1000 gravidezes) indicam não existir toxicidade neonatal/fetal ou malformativa da rilpivirina. (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2). Foram observadas exposições inferiores de rilpivirina durante a gravidez, pelo que a carga viral deve ser monitorizada cuidadosamente.

Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A utilização de rilpivirina pode ser considerada durante a gravidez, se necessária.

Amamentação

Desconhece-se se a rilpivirina é excretada no leite materno. A rilpivirina é excretada no leite dos ratos fêmea. Devido ao potencial de reações adversas em lactentes, as mães devem ser instruídas a não amamentar caso estejam a ser tratadas com rilpivirina.

De forma a evitar a transmissão do VIH ao lactente, é recomendado que mulheres que vivem com VIH não amamentem.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis nos seres humanos sobre o efeito da rilpivirina na fertilidade. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes em estudos animais, durante a fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de EDURANT sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. Contudo, foram notificados casos de fadiga, tonturas ou sonolência em alguns doentes a tomar EDURANT e deverão ser tidos em consideração quando é avaliada a capacidade do doente conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Durante o programa de desenvolvimento clínico 1368 doentes nos ensaios controlados de fase 3 TMC278-C209 (ECHO) e TMC278-C215 (THRIVE), 55,7% dos indivíduos tiveram pelo menos uma reação adversa medicamentosa (ver secção 5.1). As reações adversas medicamentosas (RAMs) notificadas mais frequentemente ($\geq 2\%$) de pelo menos intensidade moderada foram a depressão (4,1%), cefaleias (3,5%), insónias (3,5%), erupção cutânea (2,3%), e dor abdominal (2,0%). A RAM grave mais frequente, relacionada com o tratamento, foi notificada em 7 (1,0%) doentes a receber rilpivirina. A duração mediana de exposição dos doentes no grupo de tratamento com rilpivirina e no grupo de tratamento com efavirenz foi de 104,3 e 104,1 semanas, respetivamente. A maioria das RAMs ocorreram nas primeiras 48 semanas de tratamento.

As alterações clínicas laboratoriais seleccionadas, emergentes do tratamento (grau 3 ou grau 4), consideradas como RAMs, notificadas em doentes tratados com EDURANT foram o aumento da amilase pancreática (3,8%), aumento da AST (2,3%), aumento da ALT (1,6%), aumento do colesterol LDL (em jejum, 1,5%), diminuição da contagem de glóbulos brancos (1,2%), aumento da lipase (0,9%), aumento da bilirrubina (0,7%), aumento dos triglicédeos (em jejum, 0,6%), diminuição da hemoglobina (0,1%), diminuição da contagem de plaquetas (0,1%), e aumento do colesterol total (em jejum, 0,1%).

Resumo em tabela das reações adversas

As RAMs comunicadas em doentes adultos tratados com rilpivirina estão resumidas na Tabela 3. As RAMs estão listadas por classes de sistemas de órgãos (SOC) e frequência. As frequências estão definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frequência, as RAMs estão apresentadas por ordem decrescente de frequência.

Tabela 3: RAMs notificadas em doentes adultos infetados por VIH-1 sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral, tratados com Rilpivirina (dados agrupados da análise de 96 semanas dos ensaios de fase 3 ECHO e THRIVE) N = 686

Classes de Sistemas de Órgãos (CSO)	Categoria de Frequência	RAMs (Rilpivirina + RB)
Doenças do sangue e do sistema linfático	frequentes	diminuição do número de glóbulos brancos diminuição da hemoglobina diminuição do número de plaquetas
Doenças do sistema imunitário	pouco frequentes	síndrome de reativação imunológica
Doenças do metabolismo e da nutrição	muito frequentes	aumento do colesterol total (em jejum) aumento do colesterol LDL (em jejum)
	frequentes	diminuição do apetite aumento dos triglicédeos (em jejum)
Perturbações do foro psiquiátrico	muito frequentes	insónias
	frequentes	sonhos anormais depressão perturbações do sono humor depressivo
Doenças do sistema nervoso	muito frequentes	cefaleias tonturas
	frequentes	sonolência
Doenças gastrointestinais	muito frequentes	náuseas aumento da amilase pancreática
	frequentes	dor abdominal vómitos aumento da lipase desconforto abdominal xerostomia
Afeções hepatobiliares	muito frequentes	aumento das transaminases
	frequentes	aumento da bilirrubina
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	frequentes	exantema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	frequentes	fadiga

RB = regime de base

N = número de indivíduos

Alterações laboratoriais

Na análise de 96 semanas dos ensaios de fase 3 ECHO e THRIVE, no grupo de tratamento com rilpivirina, a alteração média, a partir do nível de base, no colesterol total (em jejum) foi de 5 mg/dl, no colesterol HDL (em jejum) foi de 4 mg/dl, no colesterol LDL (em jejum) foi de 1 mg/dl e nos triglicéridos (em jejum) foi de -7 mg/dl.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave, no momento da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARVc), pode surgir uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. (ver secção 4.4).

População pediátrica (12 anos até menos de 18 anos de idade)

Coorte 1 do TMC278-C213

A avaliação de segurança é baseada na análise à semana 48 da Coorte 1 do ensaio de fase 2, aberto, de braço único, TCM278-C213, no qual 36 adolescentes infetados pelo VIH-1 sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral, pesando pelo menos 32 kg, receberam rilpivirina (25 mg uma vez por dia) em combinação com outros agentes antirretrovirais (ver secção 5.1). A duração mediana de exposição dos doentes foi de 63,5 semanas. Nenhum doente descontinuou o tratamento devido a RAM. Não foram identificadas novas RAMs em comparação com as observadas em adultos.

A maioria das RAMs foi de grau 1 ou 2. As RAMs mais frequentes notificadas na Coorte 1 do Estudo TMC278-C213 (todos os graus, superior ou igual a 10%) foram cefaleia (19,4%), depressão (19,4%), sonolência (13,9%), e náusea (11,1%). Não foram notificadas alterações laboratoriais para AST/ALT grau 3-4 ou RAMs de grau 3-4 de aumento das transaminases.

Não foram identificadas novas questões de segurança na análise da semana 240 da Coorte 1 do ensaio TMC278-C213, em adolescentes.

População pediátrica (2 anos até menos de 12 anos de idade)

Coorte 2 do TMC278-C213

A Coorte 2 do ensaio de fase 2, aberto, de braço único, TMC278-C213, foi desenhada para avaliar a segurança de rilpivirina, com doses ajustadas segundo o peso de 12,5, 15 e 25 mg uma vez por dia, em doentes infetados pelo VIH-1 sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral (6 anos até menos de 12 anos de idade e pesando pelo menos 17 kg) (ver secção 5.1). A duração mediana de exposição dos doentes na análise à semana 48 (incluindo a extensão pós-semana 48) foi de 69,5 (intervalo de 35 a 218) semanas.

Todas as RAMs foram ligeiras ou moderadas. As RAMs notificadas em pelo menos 2 participantes, independentemente da gravidade, foram: diminuição do apetite (3/18, 16,7%), vômitos (2/18, 11,1%), aumento da ALT (2/18, 11,1%), aumento da AST (2/18, 11,1%) e erupção cutânea (2/18, 11,1%). Nenhum doente descontinuou o tratamento devido a RAM. Não foram identificadas novas RAMs em comparação com as observadas em adultos.

TMC278HTX2002

O ensaio de fase 2, aberto, de braço único, TMC278HTX2002, foi desenhado para avaliar a segurança de rilpivirina, com doses ajustadas segundo o peso de 12,5, 15 e 25 mg uma vez por dia, em doentes infetados pelo VIH-1 com supressão virológica (2 anos até menos de 12 anos de idade e pesando pelo menos 10 kg) (ver secção 5.1). A duração mediana de exposição dos doentes na análise à semana 48 foi de 48,4 (intervalo de 47 a 52) semanas.

Todas as RAMs foram ligeiras ou moderadas. As RAMs notificadas em pelo menos 2 participantes, independentemente da gravidade, foram: vômitos (4/26, 15,4%), dor abdominal (3/26, 11,5%), náuseas (2/26, 7,7%), aumento da ALT (3/26, 11,5%), aumento da AST (2/26, 7,7%) e diminuição do apetite (2/26, 7,7%). Nenhum doente descontinuou o tratamento devido a RAM. Não foram identificadas novas RAMs em comparação com as observadas em adultos.

A segurança e a eficácia de rilpivirina em crianças com idade inferior a 2 anos ou que pesem menos de 14 kg não foram estabelecidas.

Outras populações especiais

Doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B e/ou C

Em doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B ou C e a receberem rilpivirina, a incidência do aumento de enzimas hepáticas foi superior quando comparado com os doentes a receberem rilpivirina que não estavam coinfectados. Esta observação foi idêntica no grupo de tratamento com efavirenz. A exposição farmacocinética da rilpivirina em doentes coinfectados foi comparável à dos doentes sem coinfecção.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não há um antídoto específico para a sobredosagem com EDURANT. A experiência de sobredosagem em seres humanos com rilpivirina é limitada. Os sintomas de sobredosagem podem incluir cefaleias, náuseas, tonturas e/ou sonhos anormais. O tratamento da sobredosagem com rilpivirina consiste em medidas de suporte gerais que incluem a monitorização dos sinais vitais e ECG (intervalo QT) assim como, a observação do estado clínico do doente. A gestão adicional deverá ser efetuada conforme indicado clinicamente ou conforme recomendado pelo Centro Antivenenos nacional, onde disponível. Uma vez que a rilpivirina liga-se extensamente às proteínas plasmáticas, é improvável que a diálise resulte na remoção significativa da substância ativa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral para uso sistémico, inibidores não nucleósidos da transcriptase inversa, código ATC: J05AG05.

Mecanismo de ação

A rilpivirina é uma diarilpirimidina NNRTI do VIH-1. A atividade da rilpivirina é mediada pela inibição não competitiva da transcriptase inversa (TI) do VIH-1. A rilpivirina não inibe as polimerases celulares α , β e γ do ADN celular humano.

Atividade antiviral *in vitro*

A rilpivirina demonstrou atividade contra as estirpes laboratoriais do VIH-1 de tipo selvagem numa linha de células-T com infeção aguda, com um valor EC_{50} mediano para o VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Apesar da rilpivirina ter demonstrado uma atividade limitada *in vitro* contra o VIH-2 com valores de EC_{50} entre 2510 e 10 830 nM (920 a 3970 ng/ml), o tratamento da infeção por VIH-2 com rilpivirina não é recomendado na ausência de dados clínicos.

A rilpivirina também demonstrou atividade antiviral contra um largo espectro de isolados primários do grupo M do VIH-1 (subtipos A, B, C, D, F, G, H) com valores de EC₅₀ a variar entre 0,07 e 1,01 nM (0,03 a 0,37 ng/ml) e isolados primários do grupo O com valores de EC₅₀ a variar entre 2,88 e 8,45 nM (1,06 a 3,10 ng/ml).

Resistência

Em culturas celulares

As estirpes resistentes à rilpivirina foram selecionadas em culturas celulares a partir de VIH-1 de tipo selvagem de diferentes origens e subtipos, bem como de VIH-1 resistente a NNRTIs. As mutações associadas a resistência mais frequentemente observadas, que emergiram incluíram L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C e M230I.

A resistência à rilpivirina foi determinada como uma alteração no valor EC₅₀ (FC) acima do ponto de corte biológico (BCO) do ensaio.

Indivíduos adultos sem experiência terapêutica prévia

Para a análise de resistência foi utilizada uma definição mais ampla de falência virológica do que na análise de eficácia primária. Na semana 48 da análise de resistência agrupada a partir dos ensaios de fase 3, 62 (de um total de 72) falências virológicas no grupo de tratamento com rilpivirina apresentaram dados de resistência no nível de base e no período de falência. Nesta análise, as mutações associadas a resistência, relacionadas com a resistência aos NNRTIs, que se desenvolveram em pelo menos 2 falências virológicas à rilpivirina foram: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y e F227C. Nos ensaios, a presença das mutações V90I e V189I, no nível de base não afetaram a resposta. A substituição E138K surgiu mais frequentemente durante o tratamento com rilpivirina, geralmente em combinação com a substituição M184I. Na análise às 48 semanas, 31 das 62 falências virológicas à rilpivirina apresentaram mutações concomitantes associadas a resistência a NNRTIs e NRTI; 17 das 31 tinham a combinação de E138K e M184I. As mutações mais comuns foram semelhantes nas análises às 48 e às 96 semanas.

Na análise de resistência agrupada de 96 semanas observaram-se taxas de falência virológica mais reduzidas nas segundas 48 semanas de tratamento do que nas primeiras 48 semanas de tratamento. Desde a semana 48 à semana 96 da análise ocorreram 24 (3,5%) e 14 (2,1%) falências virológicas adicionais nos grupos de tratamento com rilpivirina e efavirenz, respetivamente. Destas falências virológicas, 9 de 24 e 4 de 14 foram em doentes com carga viral basal < 100 000 cópias/ml, respetivamente.

Indivíduos pediátricos sem experiência terapêutica prévia com 12 anos até menos de 18 anos

Na semana 240 da análise de resistência da Coorte 1 do ensaio TMC278-C213, foram observadas mutações associadas a resistência à rilpivirina em 46,7% (7/15) dos indivíduos com falência virológica e dados genotípicos pós-nível de base. Todos os indivíduos com mutações associadas a resistência à rilpivirina também tiveram, pelo menos, 1 mutação emergente do tratamento associada a resistência a NRTI no último momento pós-nível de base com dados genotípicos.

Indivíduos pediátricos sem experiência terapêutica prévia com 6 anos até menos de 12 anos de idade

Na análise de resistência final da Coorte 2 do ensaio TMC278-C213, foram observadas mutações associadas a resistência à rilpivirina em 83,3% (5/6) dos indivíduos com dados genotípicos pós-nível de base; destas, 2/6 ocorreram nas primeiras 48 semanas e 4 indivíduos com mutações associadas a resistência à rilpivirina também tiveram, pelo menos, 1 mutação emergente do tratamento associada a resistência a NRTI no último momento pós-nível de base com dados genotípicos.

Indivíduos pediátricos com supressão virológica com 2 anos até menos de 12 anos de idade

No ensaio TMC278HTX2002, nenhum indivíduo apresentou falência virológica e não foi observada resistência emergente do tratamento.

Considerando todos os dados *in vitro* e *in vivo* disponíveis nos indivíduos sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral, as seguintes mutações associadas a resistência, quando presentes no nível de base, podem afetar a atividade da rilpivirina: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L e H221Y, F227C, M230I e M230L. As mutações associadas a resistência à rilpivirina devem, apenas, orientar a utilização de EDURANT no tratamento da população sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral. Estas mutações associadas à resistência resultaram dos dados *in vivo* envolvendo, apenas, indivíduos sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral e, portanto, não podem ser utilizados para prever a atividade da rilpivirina em indivíduos que tenham apresentado falência virológica a um regime terapêutico contendo antirretrovirais.

Tal como com outros medicamentos antirretrovirais os testes de resistência devem orientar a utilização de EDURANT.

Resistência cruzada

Ação direcionada de vírus mutantes a NNRTIs

Num espectro de 67 estirpes laboratoriais recombinantes de VIH-1 com uma mutação associada a resistência nas posições RT relacionadas com resistência a NNRTIs, incluindo as encontradas mais frequentemente K103N e Y181C, a rilpivirina demonstrou atividade antiviral contra 64 (96%) destas estirpes. As únicas mutações associadas a resistências relacionadas com a perda de suscetibilidade à rilpivirina foram: K101P, Y181I e Y181V. A substituição K103N não resultou em sensibilidade reduzida à rilpivirina por si só, mas a combinação de K103N e L100I resultou numa suscetibilidade 7 vezes menor à rilpivirina.

Isolados clínicos recombinantes

A rilpivirina manteve a sensibilidade ($FC \leq BCO$) contra 62% dos 4786 isolados clínicos recombinantes do VIH-1 resistentes ao efavirenz e/ou nevirapina.

Doentes adultos infetados por VIH-1 sem experiência terapêutica prévia

Na semana 96 da análise de resistência agrupada dos ensaios de fase 3 (ECHO e THRIVE), 42 dos 86 indivíduos com falência virológica no grupo de tratamento com rilpivirina apresentaram resistência emergente do tratamento com rilpivirina (análise genotípica). Nestes doentes, a resistência fenotípica cruzada a outros NNRTIs foi observada da seguinte maneira: 32/42 a etravirina, 30/42 a efavirenz e 16/42 a nevirapina. Em doentes com carga viral basal $\leq 100\ 000$ cópias/ml, 9 de 27 doentes com falência virológica no grupo de tratamento com rilpivirina apresentaram resistência emergente do tratamento com rilpivirina (análise genotípica), com a seguinte frequência de resistência fenotípica cruzada: 4/9 a etravirina, 3/9 a efavirenz e 1/9 a nevirapina.

Efeitos no eletrocardiograma

O efeito de rilpivirina na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia no intervalo QTcF foi avaliado num estudo aleatorizado, com placebo e controlo ativo (moxifloxacina 400 mg, uma vez por dia), controlado e cruzado em 60 adultos saudáveis, com 13 medições durante 24 horas no estado estacionário. EDURANT na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia não está associado a um efeito clinicamente relevante no QTc.

Quando foram estudadas doses supraterapêuticas de 75 mg uma vez por dia e 300 mg uma vez por dia de rilpivirina em adultos saudáveis, as diferenças no tempo de correspondência médio máximo (limite de confiança superior a 95%) no intervalo QTcF a partir do placebo, após a correção no nível de base, foram de 10,7 (15,3) e 23,3 (28,4) ms, respetivamente. A administração no estado estacionário de rilpivirina 75 mg uma vez por dia e 300 mg uma vez por dia resultou numa C_{max} média aproximadamente 2,6 vezes e 6,7 vezes, respetivamente, superior à C_{max} média no estado estacionário observada com a dose recomendada de rilpivirina de 25 mg uma vez por dia.

Eficácia e segurança clínicas

População adulta

Indivíduos adultos sem experiência terapêutica prévia

A evidência de eficácia de rilpivirina baseia-se nas análises de dados de 96 semanas dos 2 ensaios de fase 3 aleatorizados, em dupla ocultação, com controlo ativo TMC278-C209 (ECHO) e TMC278-C215 (THRIVE). O desenho dos ensaios foi idêntico, exceto no regime de base (RB). Na análise de eficácia de 96 semanas, a taxa de resposta virológica [carga viral indetetável confirmada (ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml)] foi avaliada em doentes a receberem rilpivirina 25 mg uma vez por dia para além do RB *versus* doentes a receberem efavirenz 600 mg uma vez por dia para além de um RB. Foi observada uma eficácia semelhante de rilpivirina em cada ensaio demonstrando não-inferioridade ao efavirenz.

Foram incluídos doentes infetados por VIH-1 sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral com níveis plasmáticos de ARN do VIH-1 ≥ 5000 cópias/ml e foram rastreados para suscetibilidade aos N(t)RTIs e ausência de mutações associadas a resistências específicas associadas a NNRTIs. No ensaio ECHO, o RB foi fixado aos N(t)RTIs tenofovir disoproxil fumarato mais emtricitabina. No ensaio THRIVE, o RB consistiu em 2 N(t)RTIs selecionados pelo investigador: tenofovir disoproxil fumarato mais emtricitabina ou zidovudina mais lamivudina ou abacavir mais lamivudina. No estudo ECHO, a aleatorização foi estratificada por rastreio da carga viral. No estudo THRIVE, a aleatorização foi estratificada por rastreio da carga viral e por RB de N(t)RTI.

Esta análise incluiu 690 doentes no estudo ECHO e 678 doentes no estudo THRIVE que completaram 96 semanas de tratamento ou que descontinuaram mais cedo.

Na análise agrupada dos estudos ECHO e THRIVE, as características demográficas e basais estavam equilibradas entre o grupo de tratamento com rilpivirina e o grupo de tratamento com efavirenz. A Tabela 4 apresenta as características iniciais, selecionadas, da doença, dos doentes nos grupos de tratamento com rilpivirina e efavirenz.

Tabela 4: Características basais da doença em indivíduos adultos infetados por VIH-1 sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral nos ensaios ECHO e THRIVE (análise agrupada)

	Dados agrupados dos ensaios ECHO e THRIVE	
	Rilpivirina + RB N = 686	Efavirenz+ RB N = 682
Características iniciais da doença		
Mediana no nível de base plasmático de ARN do VIH-1 iniciais (intervalo), log ₁₀ cópias/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Mediana no nível de base da contagem de células CD4+ iniciais (intervalo), x 10 ⁶ células/l	249 (1-888)	260 (1-1137)
Percentagem de indivíduos com: coinfecção por vírus da hepatite B/C	7,3%	9,5%
Percentagem de doentes com os seguintes regimes de base:		
tenofovir disoproxil fumarato mais emtricitabina	80,2%	80,1%
zidovudina mais lamivudina	14,7%	15,1%
abacavir mais lamivudina	5,1%	4,8%

RB = regime de base

A Tabela 5 apresenta os resultados da análise de eficácia às 48 e às 96 semanas para doentes tratados com rilpivirina e doentes tratados com efavirenz a partir dos dados agrupados dos ensaios ECHO e THRIVE. A taxa de resposta (carga viral indetetável confirmada do ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml) na semana 96 foi comparável entre o grupo de tratamento com rilpivirina e o grupo de tratamento com efavirenz. Na semana 96, a incidência de falência virológica foi superior no grupo de tratamento com rilpivirina do que no grupo de tratamento com efavirenz; no entanto, a maioria das falências virológicas ocorreu dentro das primeiras 48 semanas de tratamento. Na semana 96, as descontinuações

devido a eventos adversos foram superiores no grupo de tratamento com efavirenz do que no grupo de tratamento com rilpivirina. A maioria destas descontinuações ocorreu nas primeiras 48 semanas de tratamento.

Tabela 5: Resultado virológico em indivíduos adultos nos ensaios ECHO e THRIVE (dados agrupados na semana 48 (primária) e análise às 96 semanas; ITT-TLOVR*)

	Resultados da análise às 48 semanas			Resultados da análise às 96 semanas		
	Rilpivirina + RB N = 686	Efavirenz + RB N = 682	Diferença observada(9 5% IC) [‡]	Rilpivirina + RB N = 686	Efavirenz + RB N = 682	Diferença observada(9 5% IC) [‡]
Resposta (ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml confirmadas) ^{§#}	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)
Não-resposta						
Falência virológica [†]						
Global	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% (22/325)	ND	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	ND
Morte	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	ND	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	ND
Descontinuação devido a acontecimento adverso (AA)	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	ND	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	ND
Descontinuação devido a razão não relacionada com AA [¶]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND
Resposta por subcategoria						
Por regime de base NRTI						
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 no nível de base (cópias/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 contagem no nível de base de CD4 (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)

RB=regime de base; IC=intervalo de confiança; N = número de indivíduos por grupo de tratamento. ND = não determinado.

* Tempo em intenção de tratar até à perda de resposta virológica.

± Baseado numa aproximação normal

§ Indivíduos que atingiram resposta virológica (duas cargas virais consecutivas < 50 cópias/ml) e a qual foi mantida durante a semana 48/96.

Diferença prevista das taxas de resposta (95% IC) da análise das 48 semanas: 1,6% (-2,2%; 5,3%) e para a análise das 96 semanas -0,4% (-4,6%; 3,8%); ambos os valores-p < 0,0001 (não-inferioridade na margem de 12%) a partir do modelo de regressão logística, incluindo fatores de estratificação e estudo.

† Falência virológica na análise de eficácia agrupada: inclui indivíduos que tiveram recaída (carga viral confirmada ≥ 50 cópias/ml após terem respondido ao tratamento) ou aqueles que nunca tiveram supressão (sem carga viral confirmada < 50 cópias/ml, quer em tratamento ou descontinuação devido a falta ou perda de eficácia).

¶ p. Ex. Perda de acompanhamento, não adesão, retirada do consentimento.

Na semana 96, a alteração média, desde o nível de base, da contagem de células CD4+ foi de +228 x 10⁶ células/l no grupo de tratamento com rilpivirina e +219 x 10⁶ células/l no grupo de tratamento com efavirenz, na análise agrupada dos ensaios ECHO e THRIVE [diferença estimada de tratamento (95% IC): 11,3 (-6,8; 29,4)].

Para a análise de resistência agrupada de 96 semanas, os resultados de resistência para doentes com falência virológica definida no protocolo e genótipos emparelhados (nível inicial e falência) são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Resultados de resistência por utilização de regimes iniciais NRTI (resultados de dados agrupados dos ensaios ECHO e THRIVE na análise de resistência de 96 semanas)

	tenofovir/ emtricitabina	zidovudina/ lamivudina	abacavir/ lamivudina	Todos*
Tratados com rilpivirina				
Resistência [#] à emtricitabina/lamivudina % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Resistência à rilpivirina % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Tratados com Efavirenz				
Resistência à emtricitabina/lamivudina % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Resistência ao efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* O número de doentes com falência virológica e genótipos emparelhados (nível de base e falência) foram 71, 11 e 4 para rilpivirina e 30, 10, e 2 para efavirenz, para os regimes de tenofovir/emtricitabina, zidovudina/lamivudina, e abacavir/lamivudina, respetivamente.

A resistência foi definida como o aparecimento de qualquer mutação associada a resistência durante a falência.

Para os doentes que não responderam à terapêutica com rilpivirina e que desenvolveram resistência à rilpivirina, foi geralmente observada resistência cruzada a outros NNRTIs aprovados (etravirina, efavirenz, nevirapina).

O estudo TMC278-C204 foi um ensaio de fase 2b aleatorizado, com controlo ativo conduzido com doentes adultos infetados por VIH-1 sem experiência terapêutica antirretroviral, que consiste em 2 partes: uma parte inicial parcialmente oculta de determinação da dose [doses ocultas de rilpivirina] até às 96 semanas, seguida de uma parte sem ocultação de longa duração. Na parte do ensaio sem ocultação, os doentes originalmente aleatorizados para uma das três doses de rilpivirina foram todos tratados com rilpivirina 25 mg uma vez por dia, para além de um RB, assim que a dose dos estudos de fase 3 foi selecionada. Os doentes no grupo de controlo receberam efavirenz 600 mg uma vez por dia, para além de um RB em ambas as partes do estudo. O RB consistiu em 2 N(t)RTIs selecionados pelo investigador: zidovudina mais lamivudina ou tenofovir disoproxil fumarato mais emtricitabina.

O estudo TMC278-C204 incluiu 368 doentes adultos infetados por VIH-1 sem experiência terapêutica, com níveis plasmáticos de ARN do VIH-1 ≥ 5000 cópias/ml, que tinham recebido anteriormente tratamento com um N(t)RTI ou um inibidor da protease, com uma duração ≤ 2 semanas, sem que tenham utilizado anteriormente NNRTIs, tendo sido rastreados para suscetibilidade a N(t)RTI e para ausência de mutações específicas associadas a resistência aos NNRTIs.

Às 96 semanas, a proporção de doentes com ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml a receberem rilpivirina 25 mg (N = 93) comparativamente com os doentes a receberem efavirenz (N = 89) foi de 76% e 71%, respetivamente. O aumento médio desde o nível de base nas contagens de células CD4+ foi de 146 x 10⁶ células/l em doentes a receberem rilpivirina 25 mg e 160 x 10⁶ células/l em doentes a receberem efavirenz.

Dos doentes que responderam na semana 96, 74% dos doentes que receberam rilpivirina permaneceram com carga viral indetetável (ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml) na semana 240, em comparação com 81% dos doentes que receberam efavirenz. Não foram identificadas questões de segurança nas análises da semana 240.

População pediátrica

Indivíduos pediátricos sem experiência terapêutica prévia com 12 anos até menos de 18 anos de idade

A farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de rilpivirina 25 mg uma vez por dia, em combinação com um regime de base selecionado pelo investigador contendo dois NRTIs, foram avaliadas na Coorte 1 do ensaio TMC278-C213 de fase 2, aberto, de braço único em adolescentes infetados pelo VIH-1, sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral, pesando pelo menos 32 kg. Esta análise incluiu 36 doentes que completaram pelo menos 48 semanas de tratamento ou descontinuaram antes.

Os 36 indivíduos tinham uma idade mediana de 14,5 anos (intervalo: 12 a 17 anos), e 55,6% era do género feminino, 88,9% de raça Negra e 11,1% Asiáticos. A mediana de ARN do VIH-1 no plasma no nível basal era de 4,8 log₁₀ cópias por ml, e a mediana de contagem de células CD4+ no nível basal era de 414 x 10⁶ células/l (intervalo: 25 a 983 x 10⁶ células/l).

A Tabela 7 resume os resultados virológicos da semana 48 e semana 240 para a Coorte 1 do ensaio TMC278-C213. Seis indivíduos descontinuaram devido a falência virológica até à semana 48 e 3 indivíduos descontinuaram após a semana 48. Um indivíduo descontinuou devido a um acontecimento adverso na semana 48 e nenhum indivíduo adicional descontinuou devido a acontecimentos adversos na semana 240 da análise.

Tabela 7: Resultado virológico em indivíduos adolescentes na Coorte 1 do ensaio TMC278-C213 – análise da semana 48 e semana 240; ITT-TLOVR*

	Semana 48 N=36	Semana 240 N=32
Resposta (ARN do VIH 1 < 50 cópias/ml confirmadas) [§]	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)
Não-resposta		
Falência virológica [±]		
Global	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)
Aumento na contagem de células CD4+ (média)	201,2 x 10 ⁶ células/l	113,6 x 10 ⁶ células/l

N= número de indivíduos por grupo de tratamento.

* Tempo em intenção de tratar até à perda de resposta virológica.

§ Indivíduos que atingiram resposta virológica (duas cargas virais consecutivas < 50 cópias/ml) e a qual foi mantida durante a semana 48 e semana 240.

± Falência virológica na análise de eficácia: inclui indivíduos que tiveram recaída (carga viral confirmada ≥ 50 cópias/ml após terem respondido ao tratamento) ou aqueles que nunca tiveram supressão (sem carga viral confirmada < 50 cópias/ml, quer em tratamento ou descontinuação devido a falta ou perda de eficácia).

Indivíduos pediátricos sem experiência terapêutica prévia com 6 anos até menos de 12 anos de idade

A farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de rilpivirina, com doses ajustadas segundo o peso de 12,5, 15 e 25 mg uma vez por dia, em combinação com um regime de base selecionado pelo investigador contendo dois NRTIs, foram avaliadas na Coorte 2 do ensaio TMC278-C213, de fase 2, aberto, de braço único em indivíduos pediátricos infetados pelo VIH-1, sem experiência terapêutica prévia, com 6 anos até menos de 12 anos de idade e pesando pelo menos 17 kg. A análise à semana 48 incluiu 18 indivíduos; 17 (94,4%) indivíduos completaram o período de tratamento de 48 semanas e 1 (5,6%) indivíduo interrompeu o estudo precocemente devido a ter atingido um objetivo virológico. Os 18 indivíduos tinham uma idade mediana de 9,0 anos (intervalo de 6 a 11 anos) e o peso mediano no nível de base era de 25 kg (intervalo de 17 a 51 kg). 88,9% era de raça negra e 38,9% era do género feminino. A mediana da carga viral no plasma no nível basal era de 55 400 (intervalo de 567 a 149 000) cópias/ml, e a mediana de contagem absoluta de células CD4⁺ no nível basal era de 432,5 x 10⁶ células/l (intervalo de 12 a 2068 x 10⁶ células/l).

O número de indivíduos com ARN do VIH-1 <50 cópias/ml na semana 48 foi de 13/18 (72,2%), enquanto 3/18 (16,7%) indivíduos tinham ARN do VIH-1 ≥50 cópias/ml na semana 48. Dois indivíduos tinham dados de carga viral em falta na semana 48, mas permaneceram no estudo. A carga viral destes 2 indivíduos era <50 cópias/ml, após a semana 48. O aumento médio das células CD4⁺ em relação ao nível de base foi de 220 x 10⁶ células/l (intervalo de -520 a 635 x 10⁶ células/l) na semana 48.

Indivíduos pediátricos com supressão virológica (2 anos até menos de 12 anos de idade)

A farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de rilpivirina, com doses ajustadas segundo o peso de 12,5, 15 e 25 mg uma vez por dia, em combinação com um regime de base selecionado pelo investigador, foram avaliadas no ensaio TMC278HTX2002, de fase 2, aberto, de braço único em indivíduos pediátricos infetados pelo VIH-1, com supressão virológica, com 2 anos até menos de 12 anos de idade e pesando pelo menos 10 kg. Todos os participantes concluíram o tratamento de 48 semanas.

Os 26 indivíduos tinham uma idade mediana de 9,9 anos, 61,5% era do género masculino, 50% de raça negra, 26,9% asiáticos e 23,1% caucasianos. O peso mediano no nível de base era de 28,1 kg (intervalo de 16 a 60 kg). A carga viral plasmática basal do VIH-1 era indetetável (<50 cópias/ml) em 25 (96,2%) indivíduos e 1 (3,8%) indivíduo tinha uma carga viral plasmática basal ≥50 cópias/ml (125 cópias/ml). A mediana de contagem absoluta de células CD4⁺ no nível basal era de 881,5 x 10⁶ células/l (intervalo de 458 a 1327 x 10⁶ células/l).

Todos os 26 indivíduos tratados com rilpivirina (em combinação com um regime de base) tiveram supressão virológica (carga viral plasmática <50 cópias/ml) na semana 48. A alteração mediana da contagem de células CD4⁺ em relação ao nível de base foi de 27,5 x 10⁶ células/l (intervalo de -275 a 27 x 10⁶ células/l) na semana 48.

Gravidez

A rilpivirina em combinação com um regime de base foi avaliada num ensaio clínico realizado em 19 mulheres grávidas durante o segundo e terceiro trimestres, e no pós-parto. Os dados de farmacocinética demonstram que a exposição total (AUC) à rilpivirina, como parte de um regime antirretroviral, foi aproximadamente 30% inferior durante a gravidez em comparação com o pós-parto (6-12 semanas). A resposta virológica foi, de uma maneira geral, preservada ao longo do estudo: dos 12 doentes que completaram o estudo, 10 doentes apresentaram supressão no final do estudo; nos outros 2 doentes foi observado um aumento da carga viral apenas no pós-parto, suspeitando-se que, pelo menos para 1 doente tal tenha sido devido a adesão subótima. Não ocorreu transmissão de mãe para filho no total das 10 crianças nascidas de mães que completaram o ensaio e para as quais estava disponível o estado relativamente ao VIH. A rilpivirina foi bem tolerada durante a gravidez e no pós-parto. Não se verificaram novos achados de segurança em comparação com o perfil de segurança conhecido para a rilpivirina em adultos infetados com VIH-1 (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas da rilpivirina têm sido avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em doentes com 6 ou mais anos de idade e peso ≥ 16 kg infetados por VIH-1 sem experiência prévia à terapêutica antirretroviral e com supressão virológica. A exposição à rilpivirina foi, no geral, inferior nos doentes infetados por VIH-1 comparativamente aos indivíduos saudáveis.

Absorção

Após a administração oral, a concentração plasmática máxima da rilpivirina é normalmente alcançada no período de 4-5 horas. A biodisponibilidade absoluta de EDURANT é desconhecida.

Efeito dos alimentos na absorção

A exposição à rilpivirina foi aproximadamente 40% inferior quando EDURANT foi administrado em jejum, comparativamente a uma refeição calórica normal (533 kcal) ou a uma refeição rica em gorduras e calorias (928 kcal). Quando EDURANT foi administrado apenas com uma bebida nutricional rica em proteínas, as exposições foram 50% inferiores comparativamente à sua administração com uma refeição. EDURANT deve ser administrado com uma refeição de modo a obter uma absorção ótima.

A administração dos comprimidos de 2,5 mg dispersos em água em jejum ou após o consumo de iogurte resultou numa exposição 31% e 28% inferior, respetivamente, em comparação com a administração após uma refeição calórica normal (533 kcal). Tomar EDURANT em jejum ou apenas com uma bebida nutricional ou iogurte pode resultar numa diminuição das concentrações plasmáticas de rilpivirina, o que pode reduzir potencialmente o efeito terapêutico de EDURANT (ver secção 4.2).

Distribuição

A rilpivirina liga-se aproximadamente 99,7% às proteínas plasmáticas *in vitro*, principalmente à albumina. A distribuição da rilpivirina em compartimentos não plasmáticos (p. Ex. líquido cérebroespinal, secreções do trato genital) não foi avaliada em seres humanos.

Biotransformação

Experiências *in vitro* indicam que a rilpivirina sofre principalmente um metabolismo oxidativo mediado pelo sistema (CYP) 3A do citocromo P450.

Eliminação

O tempo de semivida de eliminação da rilpivirina na fase terminal é aproximadamente 45 horas. Após a administração oral de uma dose única de ^{14}C -rilpivirina, uma média de 85% e 6,1% da radioatividade pode ser recuperada nas fezes e urina, respetivamente. Nas fezes, a rilpivirina inalterada representou em média 25% da dose administrada. Apenas vestígios de rilpivirina inalterada ($< 1\%$ da dose) foram detetados na urina.

Informação adicional para populações especiais

População pediátrica

A farmacocinética da rilpivirina em doentes pediátricos infetados pelo VIH-1, sem experiência terapêutica prévia ou com supressão virológica, com idade igual ou superior a 6 anos e inferior a 18 anos, pesando pelo menos 16 kg, que receberam o regime posológico recomendado de rilpivirina com base no peso, foi comparável ou superior (i.e., AUC 39% superior, com base nos modelos farmacocinéticos) à obtida em doentes adultos infetados pelo VIH-1 sem experiência terapêutica prévia.

A farmacocinética da rilpivirina em doentes pediátricos com idade inferior a 6 anos ou pesando menos de 16 kg não foi formalmente avaliada em doentes.

Género

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes entre homens e mulheres na farmacocinética da rilpivirina.

Raça

A análise farmacocinética da população de rilpivirina em doentes infetados por VIH indicou que a raça não tinha um efeito clinicamente relevante na exposição à rilpivirina.

Compromisso hepático

A rilpivirina é metabolizada e eliminada principalmente pelo fígado. Num estudo que comparou 8 doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação Child-Pugh A) a 8 controlos correspondentes, e 8 doentes com compromisso hepático moderado (classificação Child-Pugh B) a 8 controlos correspondentes, a exposição da dose múltipla da rilpivirina foi 47% superior em doentes com compromisso hepático ligeiro e 5% superior em doentes com compromisso hepático moderado. No entanto, não pode ser excluído que a exposição à rilpivirina livre, farmacologicamente ativa aumenta significativamente no compromisso hepático moderado.

Não é sugerido qualquer ajuste da dose, mas é necessária precaução em doentes com compromisso hepático moderado. EDURANT não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (pontuação Child-Pugh C). Assim, EDURANT não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Coinfeção pelo vírus da Hepatite B e/ou C

A análise farmacocinética da população indicou que a coinfeção pelo vírus da hepatite B e/ou C não teve um efeito clinicamente relevante na exposição à rilpivirina.

Compromisso renal

A farmacocinética da rilpivirina não foi estudada em doentes com compromisso renal. A eliminação renal da rilpivirina é negligenciável. Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso renal grave ou nefropatia em fase terminal, EDURANT deve ser utilizado com precaução, uma vez que as concentrações plasmáticas podem ser aumentadas devido à alteração da absorção, distribuição e/ou metabolismo do fármaco secundário ao compromisso renal. Em doentes com compromisso renal grave ou nefropatia em fase terminal a associação de EDURANT com um inibidor potente da CYP3A só deve ser utilizada se os benefícios forem superiores aos riscos. Uma vez que a rilpivirina liga-se extensamente às proteínas plasmáticas, é improvável que seja significativamente removida por hemodiálise ou diálise peritoneal (ver secção 4.2).

Gravidez e pós-parto

A exposição à rilpivirina total após a toma de rilpivirina 25 mg, uma vez por dia, como parte de um regime antirretroviral, foi inferior durante a gravidez (semelhante para o segundo e terceiro trimestres) em comparação com o pós-parto (ver Tabela 8). A diminuição nos parâmetros farmacocinéticos da rilpivirina não-ligada (isto é, ativa) observada durante a gravidez em comparação com o pós-parto, foi menos pronunciada do que para a rilpivirina total.

Em mulheres a receber rilpivirina 25 mg, uma vez por dia, durante o segundo trimestre de gravidez, os valores intra-individuais médios da C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} da rilpivirina total foram, respetivamente, 21%, 29% e 35% mais baixos em comparação com o pós-parto; durante o terceiro trimestre de gravidez, os valores de C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} foram, respetivamente, 20%, 31% e 42% mais baixos em comparação com o pós-parto.

Tabela 8: Resultados Farmacocinéticos da Rilpivirina Total após Administração de Rilpivirina 25 mg, Uma Vez por Dia, como parte de um Regime Antirretroviral, durante o 2º Trimestre de gravidez, 3º Trimestre de gravidez e no Pós-parto

Farmacocinética da rilpivirina total (média ± DP, t _{max} : mediana [intervalo])	Pós-parto (6-12 Semanas) (n=11)	Segundo trimestre de gravidez (n=15)	Terceiro trimestre de gravidez (n=13)
C _{min} , ng/mL	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
C _{max} , ng/mL	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 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	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade repetida

Foi observada toxicidade hepática associada com a indução das enzimas hepáticas em roedores. Nos cães foram observados efeitos semelhantes a colestase.

Estudos de toxicologia reprodutiva

Estudos em animais não demonstraram evidências de toxicidade embrionária ou fetal relevantes ou efeitos na função reprodutiva. Não se verificou teratogenicidade com rilpivirina em ratos fêmea e coelhos. As exposições (com base na AUC) a Níveis Em Que Não Foram Observados Efeitos Adversos (NOAELs) embrio-fetais em ratos fêmea e coelhos foram, respectivamente, 15 e 70 vezes superiores comparativamente à exposição em seres humanos (idade superior a 12 anos) na dose recomendada.

Carcinogênese e mutagênese

O potencial carcinogênico da rilpivirina foi avaliado através de uma administração oral por sonda gástrica em ratinhos e ratos até às 104 semanas. Nas doses mais baixas testadas nos estudos de carcinogenicidade, as exposições sistêmicas (baseadas na AUC) à rilpivirina foram superiores a 12 vezes (ratinhos) e superiores a 1,4 vezes (ratos), comparativamente às observadas em seres humanos na dose recomendada. Nos ratos não houve neoplasias relacionadas com o fármaco. Nos ratinhos a rilpivirina foi positiva para neoplasias hepatocelulares em machos e fêmeas. Os resultados hepatocelulares observados em ratinhos podem ser específicos dos roedores.

A rilpivirina apresentou resultados negativos na ausência e presença de um sistema de ativação metabólico, no ensaio de mutação reversa de Ames *in vitro* e no ensaio de clastogenicidade de linfomas do rato *in vitro*. A rilpivirina não induziu lesões cromossômicas no teste de micronúcleos *in vivo* em ratinhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Croscarmelose sódica (E468)
Lactose mono-hidratada
Manitol (E421)
Celulose microcristalina (E460)
Polissorbato 20
Povidona K30 (E1201)
Lauril sulfato de sódio (E487)
Estearil fumarato de sódio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O blister perfurado de Alu/Alu para dose unitária resistente à abertura por crianças com dessecante incorporado na camada interna e uma folha Alu/Papel destacável. Cada blister contém 10 x 1 comprimidos dispersíveis. Cada embalagem contém 90 x 1 comprimidos dispersíveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/736/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de novembro de 2011
Data da última renovação: 22 de julho de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

EDURANT 25 mg comprimidos revestidos por película
rilpivirina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém cloridrato de rilpivirina equivalente a 25 mg de rilpivirina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.
Ver folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/736/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

edurant 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

EDURANT 25 mg comprimidos revestidos por película
rilpivirina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém cloridrato de rilpivirina equivalente a 25 mg de rilpivirina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/736/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR 2,5 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

EDURANT 2,5 mg comprimidos dispersíveis
rilpivirina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém cloridrato de rilpivirina equivalente a 2,5 mg de rilpivirina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

90 x 1 comprimidos dispersíveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Dispersar em líquido
Não mastigar
Não engolir inteiro

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/736/002

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

edurant 2,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER 2,5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

EDURANT 2,5 mg comprimidos dispersíveis
rilpivirina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

EDURANT 25 mg comprimidos revestidos por película rilpivirina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é EDURANT e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar EDURANT
3. Como tomar EDURANT
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar EDURANT
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é EDURANT e para que é utilizado

EDURANT contém rilpivirina que é utilizada para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Pertence ao grupo de medicamentos para o VIH chamado inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs). EDURANT atua através da diminuição da quantidade de VIH no seu corpo.

EDURANT é utilizado em associação com outros medicamentos para o VIH para tratar adultos, adolescentes e crianças que pesem, pelo menos, 25 kg, infetados com VIH.

O seu médico irá avaliar consigo a associação de medicamentos adequados ao seu caso.

2. O que precisa de saber antes de tomar EDURANT

Não tome EDURANT se tem alergia à rilpivirina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Não tome EDURANT em associação com qualquer um dos seguintes medicamentos uma vez que podem afetar a forma como EDURANT ou os outros medicamentos atuam:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para tratar epilepsia e evitar convulsões)
- rifampicina, rifapentina (medicamentos para tratar algumas infeções bacterianas, tais como tuberculose)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inibidores da bomba de protões, que são medicamentos para evitar e tratar úlceras do estômago, azia ou doença de refluxo ácido)
- dexametasona (um corticosteroide utilizado numa variedade de condições, tais como inflamação e reações alérgicas); quando tomado pela boca ou injetado, exceto como tratamento da dose única
- produtos que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*) (um produto à base de plantas utilizado para a depressão).

Se está a tomar algum dos medicamentos acima descritos, pergunte ao seu médico sobre alternativas.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar EDURANT.

EDURANT não é uma cura para a infeção por VIH. É parte de um tratamento para diminuir a quantidade de vírus no sangue.

EDURANT foi utilizado apenas num número limitado de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Se pertencer a este grupo etário, fale com o seu médico sobre a utilização de EDURANT.

Informe o seu médico sobre a sua situação

Certifique-se de que verifica os seguintes pontos e informa o seu médico se alguma destas situações se aplica a si.

- Informe o seu médico caso sofra ou tenha sofrido de **problemas no seu fígado**, incluindo hepatite B e/ou C, e/ou **problemas nos seus rins**. O seu médico pode avaliar a gravidade da sua doença de fígado ou rins antes de decidir se pode tomar EDURANT.
- Informe imediatamente o seu médico se notar quaisquer **sintomas de infeções** (por exemplo, febre, arrepios, suores). Em alguns doentes com infeção avançada por VIH e antecedentes de infeções oportunistas, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação, resultantes de infeções anteriores, pouco depois do início do tratamento para o VIH. Supõe-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, permitindo assim ao organismo combater infeções que possam ter estado presentes sem quaisquer sintomas evidentes.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- Fale com o seu médico se está a tomar qualquer medicamento que pode causar um batimento cardíaco irregular colocando a vida em risco (Torsade de Pointes).

Crianças

EDURANT não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 2 anos ou que pesem menos de 14 kg, uma vez que ainda não foi avaliado nestes doentes.

Outros medicamentos e EDURANT

Deve tomar EDURANT juntamente com outros medicamentos para o VIH. O seu médico irá aconselhá-lo sobre os medicamentos para o VIH que podem ser associados com EDURANT e juntos decidirão qual a associação que melhor se adequa a si. Siga cuidadosamente as instruções do seu médico.

Alguns medicamentos podem afetar os níveis de EDURANT no sangue quando administrados ao mesmo tempo que EDURANT.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não se recomenda a associação de EDURANT com outros inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs), tais como delavirdina, efavirenz, etravirina e nevirapina.

Os efeitos de EDURANT ou de outros medicamentos podem ser influenciados caso tome EDURANT ao mesmo tempo que algum dos seguintes medicamentos. Fale com o seu médico, caso esteja a tomar:

- rifabutina (um medicamento utilizado para tratar algumas infeções bacterianas). Se está a tomar este medicamento enquanto toma EDURANT, por favor, leia com atenção como tomar EDURANT na secção 3 “Instruções para a utilização adequada em adultos e adolescentes (12 até menos de 18 anos de idade)”

- claritromicina, eritromicina (antibióticos)
- cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina (antagonistas dos recetores H₂ utilizados para tratar úlceras de estômago ou intestino ou utilizados para o alívio de azia devido ao refluxo ácido). Se toma estes medicamentos, leia por favor cuidadosamente as indicações sobre como tomá-los na secção 3 “Instruções para a utilização adequada em adultos e adolescentes (12 até menos de 18 anos de idade)”
- antiácidos (utilizados para tratar doenças relacionadas com a acidez do estômago; por exemplo, hidróxido de alumínio/magnésio, carbonato de cálcio). Se toma estes medicamentos, leia cuidadosamente as indicações sobre como tomá-los na secção 3 “Instruções para a utilização adequada em adultos e adolescentes (12 até menos de 18 anos de idade)”
- metadona (utilizado para tratar a privação e dependência aos narcóticos)
- dabigatrano etexilato (anticoagulantes).

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos medicamentos acima mencionados.

Gravidez e amamentação

Se estiver grávida ou planeia engravidar, contacte o seu médico imediatamente. As mulheres grávidas devem discutir a toma de EDURANT com o seu médico.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infeção pelo VIH pode passar para o bebé através do leite materno.

Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns doentes podem sentir cansaço, tonturas ou sonolência durante o tratamento com EDURANT. Não conduza ou utilize máquinas se se sentir cansado, com tonturas ou com sono enquanto toma EDURANT.

EDURANT contém lactose

Se o médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

EDURANT contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar EDURANT

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Instruções para a utilização adequada em adultos, adolescentes e crianças (que pesem, pelo menos, 25 kg)

EDURANT está também disponível sob a forma de comprimidos dispersíveis para doentes pediátricos com 2 anos até menos de 18 anos de idade, que pesem, pelo menos, 14 kg e menos de 25 kg (**ver as instruções de utilização em separado**). Os comprimidos revestidos por película e os comprimidos dispersíveis não são iguais. Não substitua o comprimido revestido de 25 mg por dez comprimidos dispersíveis de 2,5 mg.

A dose recomendada de EDURANT é de um comprimido uma vez por dia.

EDURANT **deve ser tomado com uma refeição**. Uma refeição é importante para obter os níveis apropriados da substância ativa no seu corpo. Uma bebida nutricional (i.e., rica em proteínas) isolada não substitui uma refeição.

Existem quatro situações que necessitam de especial atenção:

1. **Se está a tomar rifabutina** (um medicamento utilizado para tratar algumas infeções bacterianas), tome dois comprimidos de EDURANT uma vez por dia. Quando parar de tomar rifabutina, tome um comprimido de EDURANT uma vez por dia. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.
2. **Se está a tomar um antiácido** (medicamento utilizado para tratar doenças relacionadas com a acidez do estômago, tais como hidróxido de alumínio/magnésio, carbonato de cálcio). Tome o antiácido pelo menos 2 horas antes ou pelo menos 4 horas depois de EDURANT (ver secção 2 “Outros medicamentos e EDURANT”).
3. **Se está a tomar um antagonista dos recetores H₂** (medicamentos utilizados para tratar úlceras do estômago ou intestino ou utilizados para o alívio de azia devido ao refluxo ácido) (tais como cimetidina, famotidina, nizatidina ou ranitidina). Tome o antagonista dos recetores H₂ pelo menos 12 horas antes ou pelo menos 4 horas depois de EDURANT (ver secção 2 “Outros medicamentos e EDURANT”). Os antagonistas dos recetores H₂ não devem ser tomados num regime de doses de duas vezes por dia. Fale com o seu médico sobre um regime alternativo.
4. Se está a tomar didanosina (um medicamento para o tratamento da infeção pelo VIH), não é necessário ajuste de dose. A didanosina deve ser administrada com o estômago vazio pelo menos duas horas antes ou pelo menos quatro horas depois de tomar EDURANT (que deverá ser tomado com uma refeição).

Retirar a tampa resistente à abertura por crianças



O frasco contém uma tampa resistente à abertura por crianças. Pode ser aberta empurrando a tampa para baixo, enquanto a roda no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.

Se tomar mais EDURANT do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico. No caso de sobredosagem poderá ter dor de cabeça, náuseas, tonturas, e/ou sonhos anormais.

Caso se tenha esquecido de tomar EDURANT

Caso se lembre **no período de 12 horas após a hora em que normalmente toma EDURANT**, deve tomá-lo o mais rapidamente possível. O comprimido de EDURANT deve ser tomado com uma refeição. Depois tome a próxima dose de acordo com tratamento habitual. Caso se lembre **após 12 horas**, não tome essa dose e continue o tratamento como habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar num período de menos de 4 horas após ter tomado EDURANT, tome outro comprimido com uma refeição. Se vomitar num período superior a 4 horas após tomar EDURANT não necessita de tomar outro comprimido até à próxima dose do esquema habitual.

Fale com o seu médico se tem dúvidas sobre o que fazer se se esquecer de uma dose ou vomitar.

Não pare de tomar EDURANT

O tratamento do VIH não cura a infeção pelo VIH! Não pare de tomar EDURANT sem falar primeiro com o seu médico. Mesmo que se sinta melhor, não pare de tomar EDURANT ou outros medicamentos para o VIH. Isto poderia aumentar o risco de desenvolvimento de resistência ao vírus. Fale primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes (**podem afetar mais de 1 em 10 pessoas**):

- dor de cabeça
- náuseas
- dificuldade em adormecer (insónias)
- sentir-se tonta/o
- alterações num dos seus exames de rotina ao fígado (transaminases)
- aumento do colesterol e/ou da amilase pancreática no seu sangue

Frequentes (**podem afetar até 1 em 10 pessoas**):

- sonhos anormais
- erupção na pele
- dor de estômago
- depressão
- sentir-se cansada/o
- vômitos
- sentir-se sonolenta/o
- diminuição do apetite
- perturbações do sono
- desconforto no estômago
- sentir-se deprimida/o
- boca seca
- contagem baixa de glóbulos brancos e/ou plaquetas, diminuição da hemoglobina no seu sangue, aumento dos triglicéridos, da lipase e/ou da bilirrubina no seu sangue

Pouco frequentes (**podem afetar até 1 em 100 pessoas**):

- sinais ou sintomas de inflamação ou infeção, por exemplo febre, arrepios, suores (síndrome de reativação imunológica)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar EDURANT

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frasco de origem para proteger da luz. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de EDURANT

- A substância ativa é a rilpivirina, sob a forma de cloridrato de rilpivirina. Cada comprimido de EDURANT contém cloridrato de rilpivirina equivalente a 25 mg de rilpivirina.
- Os outros componentes do núcleo do comprimido revestido por película são a lactose monohidratada, croscarmelose sódica (E468), povidona K30 (E1201), polissorbato 20, celulose microcristalina siliciada (E460) e estearato de magnésio (E470b). O revestimento por película contém lactose monohidratada, hipromelose 2910 6 mPa.s (E464), dióxido de titânio (E171), macrogol 3000 e triacetina (E1518).

Qual o aspeto de EDURANT e conteúdo da embalagem

Comprimido branco a esbranquiçado, revestido por película, redondo, biconvexo, com “TMC” gravado num dos lados e “25” no outro lado.

Um frasco com fecho resistente à abertura por crianças contendo 30 comprimidos revestidos por película.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

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

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000
Tel: +356 2397 6000

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
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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

EDURANT 2,5 mg comprimidos dispersíveis rilpivirina

Leia com atenção todo este folheto antes de você (ou o seu filho) começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si (ou para o seu filho). Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se você (ou o seu filho) tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.
- A informação contida neste folheto destina-se a si ou ao seu filho, mas este folheto dirige-se apenas ao leitor.

O que contém este folheto:

1. O que é EDURANT e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar EDURANT
3. Como tomar EDURANT
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar EDURANT
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é EDURANT e para que é utilizado

EDURANT contém rilpivirina que é utilizada para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Pertence ao grupo de medicamentos para o VIH chamado inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs). EDURANT atua através da diminuição da quantidade de VIH no corpo.

EDURANT é utilizado em associação com outros medicamentos para o VIH para tratar crianças e adolescentes com 2 anos até menos de 18 anos de idade que pesem, pelo menos, 14 kg e menos de 25 kg, infetados com VIH.

O seu médico irá avaliar consigo a associação de medicamentos adequados ao seu caso.

2. O que precisa de saber antes de tomar EDURANT

Não tome EDURANT se tem alergia à rilpivirina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Não tome EDURANT em associação com qualquer um dos seguintes medicamentos uma vez que podem afetar a forma como EDURANT ou os outros medicamentos atuam:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para tratar epilepsia e evitar convulsões)
- rifampicina, rifapentina (medicamentos para tratar algumas infeções bacterianas, tais como tuberculose)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inibidores da bomba de prótons, que são medicamentos para evitar e tratar úlceras do estômago, azia ou doença de refluxo ácido)
- dexametasona (um corticosteroide utilizado numa variedade de condições, tais como inflamação e reações alérgicas); quando tomado pela boca ou injetado, exceto como tratamento da dose única
- produtos que contenham hipericão (um produto à base de plantas utilizado para a depressão).

Não tome EDURANT se alguma das situações acima descritas se aplicar a si. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas antes de tomar EDURANT. Pergunte ao seu médico sobre alternativas aos medicamentos acima mencionados.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de começar a tomar EDURANT.

EDURANT não é uma cura para a infecção por VIH. É parte de um tratamento para diminuir a quantidade de vírus no sangue.

Informe o seu médico sobre a sua situação

Certifique-se de que verifica os seguintes pontos e informa o seu médico se alguma destas situações se aplica a si.

- Informe o seu médico caso sofra ou tenha sofrido de **problemas no seu fígado**, incluindo hepatite B e/ou C, e/**ou problemas nos seus rins**. O seu médico pode avaliar a gravidade da sua doença de fígado ou rins antes de decidir se pode tomar EDURANT.
- Informe imediatamente o seu médico se notar quaisquer **sintomas de infeções** (por exemplo, febre, arrepios, suores). Em alguns doentes com infeção avançada por VIH e antecedentes de infeções oportunistas, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação, resultantes de infeções anteriores, pouco depois do início do tratamento para o VIH. Supõe-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, permitindo assim ao organismo combater infeções que possam ter estado presentes sem quaisquer sintomas evidentes.
- Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- Fale com o seu médico se está a tomar qualquer medicamento que pode causar um batimento cardíaco irregular colocando a vida em risco (Torsade de Pointes).

Crianças

Não utilize EDURANT em crianças com idade inferior a 2 anos ou que pesem menos de 14 kg, uma vez que ainda não foi avaliado nestes doentes.

Outros medicamentos e EDURANT

Deve tomar EDURANT juntamente com outros medicamentos para o VIH. O seu médico irá dizer-lhe que medicamentos para o VIH podem ser tomados com EDURANT e juntos decidirão qual a associação que melhor se adequa a si. Tem de seguir cuidadosamente as instruções do seu médico.

Alguns medicamentos podem afetar os níveis de EDURANT no sangue quando administrados ao mesmo tempo que EDURANT.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não se recomenda a associação de EDURANT com outros inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs), tais como delavirdina, efavirenz, etravirina e nevirapina.

Os efeitos de EDURANT ou de outros medicamentos podem ser influenciados caso tome EDURANT ao mesmo tempo que algum dos seguintes medicamentos. Fale com o seu médico, caso esteja a tomar:

- antibióticos, tais como claritromicina, eritromicina
- cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina (antagonistas dos recetores H₂ utilizados para tratar úlceras de estômago ou intestino ou utilizados para o alívio de azia devido ao refluxo ácido). Se

toma estes medicamentos, leia por favor cuidadosamente as indicações sobre como tomá-los na secção 3.

- antiácidos (utilizados para tratar doenças relacionadas com a acidez do estômago; por exemplo, hidróxido de alumínio/magnésio, carbonato de cálcio). Se toma estes medicamentos, leia por favor cuidadosamente as indicações sobre como tomá-los na secção 3.
- metadona (utilizado para tratar a privação e dependência aos narcóticos)
- dabigatrano etexilato (anticoagulantes).

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos medicamentos acima mencionados.

Gravidez e amamentação

Se estiver grávida ou planeia engravidar, contacte o seu médico imediatamente. As mulheres grávidas devem discutir a toma de EDURANT com o seu médico.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infeção pelo VIH pode passar para o bebé através do leite materno.

Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns doentes podem sentir cansaço, tonturas ou sonolência durante o tratamento com EDURANT.

- Não conduza veículos ou utilize ferramentas ou máquinas se sentir cansaço, tonturas ou sonolência enquanto toma EDURANT.

EDURANT contém lactose e sódio

Este medicamento contém lactose. Se o médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar EDURANT

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O seu médico ou farmacêutico irá dizer-lhe quantos comprimidos dispersíveis de EDURANT deve tomar. EDURANT comprimidos dispersíveis **tem de ser disperso em água e tomado com uma refeição.**

- EDURANT está também disponível sob a forma de comprimidos revestidos por película para doentes pediátricos que pesem, pelo menos, 25 kg (ver as instruções de utilização em separado). Os comprimidos revestidos por película e os comprimidos dispersíveis não são iguais. Não substitua o comprimido revestido de 25 mg por dez comprimidos dispersíveis de 2,5 mg.

Instruções de utilização

Os comprimidos dispersíveis de EDURANT **têm de ser tomados com uma refeição.** Uma refeição é importante para obter os níveis apropriados do medicamento no seu corpo. Uma bebida nutricional (como um batido proteico) ou iogurte isolado não substitui uma refeição.

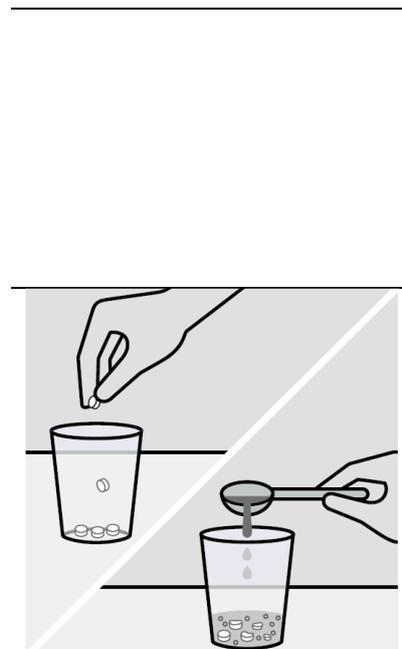
Prepare e tome EDURANT comprimidos dispersíveis todos os dias exatamente como o seu médico lhe indicou. Leia atentamente estas instruções antes de tomar EDURANT comprimidos dispersíveis. O seu médico irá dizer-lhe quantos comprimidos dispersíveis de EDURANT precisa de tomar, com base no seu peso. EDURANT comprimidos dispersíveis tem de ser disperso em água. Não pode mastigar ou engolir os comprimidos inteiros.

Passo 1: Preparar o medicamento

- Conte o número de comprimidos necessários e rasgue cada unidade da embalagem blister ao longo da linha a tracejado.
- Não empurre os comprimidos para fora da folha de alumínio, pois podem partir-se.
- Para cada unidade, retire cuidadosamente a folha de alumínio na direção da seta.

Passo 2: Colocar os comprimidos num copo

- Coloque cuidadosamente os comprimidos num copo. Não esmague os comprimidos.
- Adicione 5 ml (1 colher de chá) de água à temperatura ambiente ao copo.
- Agite o copo cuidadosamente para dispersar os comprimidos. A mistura começará a ficar turva.



Se derramar algum medicamento, limpe o derrame. Deite fora o resto do medicamento preparado e prepare uma nova dose.

Tem de tomar a dose do medicamento imediatamente. Se não tomar o medicamento imediatamente, deite fora a mistura e prepare uma nova dose de medicamento.

Passo 3: Tomar o medicamento

- Tome imediatamente todo o medicamento preparado ou adicione mais 5 ml (1 colher de chá) de água ou de qualquer um dos seguintes alimentos para facilitar a administração: leite, sumo de laranja ou puré de maçã que tenha atingido a temperatura ambiente antes da utilização.
- Agite cuidadosamente e tome de imediato todo o medicamento. Se necessário, pode ser utilizada uma colher.
- Garanta que toda a dose é tomada e que não resta nenhum medicamento no copo; se necessário, adicione mais 5 ml (1 colher de chá) de água ou da mesma bebida (leite, sumo de laranja) ou puré de maçã, agite cuidadosamente e beba de imediato.

Existem três situações que necessitam de especial atenção. Se está a tomar:

1. **Um antiácido** (medicamento utilizado para tratar doenças relacionadas com a acidez do estômago, tais como hidróxido de alumínio/magnésio, carbonato de cálcio). Tome o antiácido:
 - pelo menos 2 horas antes ou
 - pelo menos 4 horas depois de EDURANT (ver secção 2 “Outros medicamentos e EDURANT”).
2. **Um antagonista dos recetores H₂** (medicamentos utilizados para tratar úlceras do estômago ou intestino ou utilizados para o alívio de azia devido ao refluxo ácido) (tais como cimetidina, famotidina, nizatidina ou ranitidina). Tome o antagonista dos recetores H₂:
 - pelo menos 12 horas antes ou
 - pelo menos 4 horas depois de EDURANT (ver secção 2 “Outros medicamentos e EDURANT”).

Os antagonistas dos recetores H₂ não devem ser tomados num regime de doses de duas vezes por dia. Fale com o seu médico sobre um regime alternativo.

3. **Didanosina** (um medicamento para o tratamento da infeção pelo VIH), não é necessário ajuste de dose. A didanosina deve ser administrada com o estômago vazio
- pelo menos duas horas antes de EDURANT ou
 - pelo menos quatro horas depois de tomar EDURANT (que terá de ser tomado com uma refeição).

Se tomar mais EDURANT do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico. No caso de sobredosagem poderá ter dor de cabeça, náuseas, tonturas, e/ou sonhos anormais.

Caso se tenha esquecido de tomar EDURANT

Caso se lembre **no período de 12 horas após a hora em que normalmente toma EDURANT**, deve tomar a dose o mais rapidamente possível. Os comprimidos de EDURANT têm de ser tomados com uma refeição. Depois tome a próxima dose de acordo com tratamento habitual. Caso se lembre **após 12 horas**, não tome essa dose e continue o tratamento como habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Fale com o seu médico se tem dúvidas sobre o que fazer se se esquecer de uma dose.

Se vomitar depois de tomar EDURANT

Se vomitar num período de 4 horas após ter tomado EDURANT, tome outra dose com uma refeição. Se vomitar mais de 4 horas após tomar EDURANT não necessita de tomar outro comprimido até à próxima dose do esquema habitual.

Fale com o seu médico se tem dúvidas sobre o que fazer se vomitar após tomar este medicamento.

Não pare de tomar EDURANT

O tratamento do VIH não cura a infeção pelo VIH! Não pare de tomar EDURANT sem falar primeiro com o seu médico. Mesmo que se sinta melhor, não pare de tomar EDURANT ou outros medicamentos para o VIH. Se o fizer, isto poderá aumentar o risco de desenvolvimento de resistência ao vírus. Fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes (**podem afetar mais de 1 em 10 pessoas**):

- dor de cabeça
- náuseas
- dificuldade em adormecer (insónias)
- tonturas
- alterações num dos seus exames de rotina ao fígado (transaminases)
- aumento do colesterol e/ou da amilase pancreática no seu sangue

Frequentemente (**podem afetar até 1 em 10 pessoas**):

- sonhos anormais
- erupção na pele
- dor de estômago
- depressão

- sentir-se muito cansada/o
- vômitos
- sentir-se sonolenta/o
- diminuição do apetite
- perturbações do sono
- desconforto no estômago
- sentir-se deprimida/o
- boca seca
- contagem baixa de glóbulos brancos e/ou plaquetas, diminuição da hemoglobina no seu sangue, aumento dos triglicéridos, da lipase e/ou da bilirrubina no seu sangue

Pouco frequentes (**podem afetar até 1 em 100 pessoas**):

- sinais ou sintomas de inflamação ou infeção, por exemplo febre, arrepios, suores (síndrome de reativação imunológica)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar EDURANT

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de EDURANT

- A substância ativa é a rilpivirina, sob a forma de cloridrato de rilpivirina. Cada comprimido dispersível de EDURANT contém cloridrato de rilpivirina equivalente a 2,5 mg de rilpivirina.
- Os outros ingredientes do comprimido dispersível são croscarmelose sódica (E468), lactose mono-hidratada, manitol (E421), celulose microcristalina (E460), polissorbato 20, povidona K30 (E1201), lauril sulfato de sódio (E487) e estearil fumarato de sódio.

Qual o aspeto de EDURANT e conteúdo da embalagem

Branco e esbranquiçados, redondos, de 6,5 mm, com “TMC” gravado num dos lados e “PED” no outro lado.

EDURANT 2,5 mg comprimidos dispersíveis são fornecidos em blisters perfurados de Alu/Alu para dose unitária com dessecante incorporado e uma folha de alumínio destacável. Cada blister resistente à abertura por crianças contém 10 x 1 comprimidos dispersíveis. Cada embalagem contém 90 x 1 comprimidos dispersíveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000 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: 1800709122
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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.