ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar EDURANT® con seguridad y de manera eficaz. Consulte la información de prescripción completa de EDURANT.

EDURANT® (rilpivirina) comprimidos para uso oral
Aprobación inicial de los EE.UU.: 2011

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

Indicaciones y uso (1.2)	3/2022
Posología y administración (2.2)	3/2022
Advertencias y precauciones	
Redistribución de la grasa (5.5)	Eliminado 10/22

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

EDURANT es un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) específico del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes sin tratamiento previo mayores de 12 años y que pesan al menos 35 kg con ARN del VIH-1 menor o igual a 100,000 copias/ml. (1.1)

Limitaciones de uso:

- Más sujetos tratados con EDURANT con ARN del VIH-1 superior a 100,000 copias/ml al inicio del tratamiento experimentaron una falla virológica (ARN del VIH-1 ≥50 copias/ml) en comparación con sujetos tratados con EDURANT con ARN del VIH-1 menor o igual a 100,000 copias/ml. (1.1, 14)

EDURANT está indicado en combinación con VOCABRIA (cabotegravir), para el tratamiento a corto plazo de la infección por VIH-1 en adultos y adolescentes mayores de 12 años que pesen al menos 35 kg que tienen supresión viral (ARN del VIH-1 menor de 50 copias/ml) con un régimen estable sin antecedentes de fracaso del tratamiento y sin resistencia conocida o sospechada a cabotegravir o rilpivirina. (1.2)

----------POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN----------

- Tomar un comprimido una vez al día con una comida. (2.1, 2.2)
- Consulte la información completa de prescripción para obtener información sobre la dosis cuando se usa en combinación con cabotegravir. (2.2)
- Para las pacientes embarazadas que ya están en un régimen estable de EDURANT antes del embarazo y que tienen supresión viral (ARN del VIH-1 menos de 50 copias por ml), la dosis recomendada es un comprimido de 25 mg una vez al día por vía oral con una comida. (2.1; 12.3)
- Administración conjunta de rifabutina: tome dos comprimidos de 25 mg de rilpivirina una vez al día con una comida mientras dure la administración conjunta de rifabutina. (2.3)

----------POSOLOGIA Y CONCENTRACIONES----------

Comprimidos de 25 mg (3)

----------CONTRAINDICACIONES----------

Está contraindicada la administración de EDURANT de manera conjunta con fármacos con los que pueden producirse reducciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que puede provocar la pérdida de la respuesta virológica y una posible resistencia y resistencia cruzada. (4)

EDURANT® (rilpivirina) comprimidos

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

- Reacciones de hipersensibilidad y de la piel: se han informado reacciones graves de hipersensibilidad y de la piel durante la experiencia posterior a la comercialización, incluidos casos de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), con regímenes que contienen rilpivirina. Interrumpa inmediatamente el tratamiento si se desarrolla hipersensibilidad o erupción con síntomas sistémicos o elevaciones en la bioquímica del suero hepático y vigile de cerca el estado clínico, incluida la bioquímica del suero hepático. (5.1)
- Hepatotoxicidad: se han notificado acontecimientos adversos hepáticos en pacientes con enfermedad hepática subyacente, incluida la coinfección por el virus de la hepatitis B o C, o en pacientes con transaminasas iniciales elevadas. Se han producido algunos casos de hepatotoxicidad en pacientes sin enfermedad hepática preexistente. Controle las pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento con EDURANT en pacientes con enfermedad hepática subyacente, como coinfección por el virus de la hepatitis B o C, o elevaciones marcadas de las transaminasas. También considere monitorear las pruebas de función hepática en pacientes sin disfunción hepática preexistente u otros factores de riesgo. (5.2)
- Trastornos depresivos: se han notificado trastornos depresivos graves. Se recomienda una evaluación médica inmediata para los trastornos depresivos graves. (5.3)
- Los pacientes pueden presentar síndrome de reconstitución inmune. (5.5)

----------REACCIONES ADVERSAS----------

Las reacciones farmacológicas adversas más frecuentes a EDURANT (incidencia >2 %) de intensidad al menos moderada a severa (≥ grado 2) fueron los trastornos depresivos, el dolor de cabeza, el insomnio y la erupción cutánea. (6.1)

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

----------INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS----------

- Considere alternativas a EDURANT cuando se administra de manera conjunta con medicamentos con un riesgo conocido de torsade de pointes. (5.4)
- EDURANT no debe usarse en combinación con ITINN. (4.7)
- La administración conjunta de EDURANT con fármacos que inducen o inhiben el CYP3A puede afectar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (4.7)
- La administración conjunta de EDURANT con fármacos que aumentan el pH gástrico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (4.7)
- Consulte la Información de prescripción completa para conocer otros medicamentos que no deben administrarse de manera conjunta con EDURANT y para conocer otros medicamentos que pueden requerir un cambio de dosis o de régimen. (7)

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

- Embarazo: las exposiciones totales a rilpivirina fueron generalmente más bajas durante el embarazo en comparación con el período posparto. (2.1, 8.1, 12.3)
- Lactancia: las mujeres infectadas por el VIH deben recibir instrucciones de no amamantar debido a la posibilidad de transmisión del VIH. (8.2)

Consulte la sección 17 la INFORMACIÓN DE ASESORÍA PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 10/2022

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO
1.1 Tratamiento del VIH-1 en pacientes sin tratamiento previo
1.2 Tratamiento del VIH-1 en combinación con cabotegravir
2 POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN
2.1 Dosis recomendada en pacientes sin tratamiento previo
2.2 Dosis recomendada en combinación con cabotegravir en adultos y adolescentes mayores de 12 años y con un peso mínimo de 35 kg
2.3 Dosis recomendada con la administración conjunta de rifabutina
3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Reacciones de hipersensibilidad y de la piel
5.2 Hepatotoxicidad
5.3 Trastornos depresivos
5.4 Riesgo de reacciones adversas o de pérdida de respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas
5.5 Síndrome de reconstitución inmunológica
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
6.2 Experiencia posterior a la comercialización
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
8.6 Insuficiencia renal
8.7 Insuficiencia hepática
10 SOBREDOSIS
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
12.4 Microbiología
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 Sujetos adultos sin tratamiento previo
14.2 Adultos con supresión viral tratados en combinación con cabotegravir
14.3 Sujetos pediátricos sin tratamiento previo (de 12 años a menos de 18 años)
16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17 INFORMACIÓN DE ASESORÍA PARA EL PACIENTE

*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

EDURANT® (rilpivirina) comprimidos

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Tratamiento del VIH-1 en pacientes sin tratamiento previo

EDURANT, en combinación con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes no tratados con antirretrovirales mayores de 12 años que pesan al menos 35 kg con un ARN del VIH-1 en plasma inferior o igual a 100,000 copias/ml al inicio del tratamiento.

Limitaciones de uso:

- Más sujetos tratados con EDURANT con ARN del VIH-1 superior a 100,000 copias/ml al inicio del tratamiento experimentaron una falla virológica (ARN del VIH-1 ≥50 copias/ml) en comparación con sujetos tratados con EDURANT con ARN del VIH-1 menor o igual a 100,000 copias/ml *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*.

1.2 Tratamiento del VIH-1 en combinación con cabotegravir

EDURANT está indicado en combinación con VOCABRIA (cabotegravir), para el tratamiento a corto plazo de la infección por VIH-1 en adultos y adolescentes mayores de 12 años que pesen al menos 35 kg que tienen supresión viral (ARN del VIH-1 menor de 50 copias/ml) con un régimen antirretroviral estable sin antecedentes de fracaso del tratamiento y sin resistencia conocida o sospechada a cabotegravir o rilpivirina, para su uso como *[consulte Posología y Formas de administración (2.2)]*:

- introducción oral para evaluar la tolerabilidad de rilpivirina antes de la administración de la suspensión inyectable de liberación prolongada de rilpivirina, un componente de CABENUVA (suspensión inyectable de liberación prolongada de cabotegravir, suspensión inyectable de liberación prolongada de rilpivirina).
- terapia oral para pacientes que omitirán la dosis de inyección planificada de CABENUVA (suspensión inyectable de liberación prolongada de cabotegravir; suspensión inyectable de liberación prolongada de rilpivirina).

2 POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada en pacientes sin tratamiento previo

La dosis recomendada de EDURANT para pacientes mayores de 12 años que pesan al menos 35 kg es un comprimido de 25 mg por vía oral una vez al día con una comida *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.4) y Farmacología clínica (12.3)]*.

Para las pacientes embarazadas que ya estaban en un régimen estable con EDURANT antes del embarazo y que tienen supresión viral (ARN del VIH-1 menos de 50 copias por ml), la dosis recomendada es un comprimido de 25 mg una vez al día por vía oral con una comida. Se observaron exposiciones más bajas de rilpivirina durante el embarazo, por lo que la carga viral debe ser monitoreada de cerca *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1) y Farmacología clínica (12.3)]*.

2.2 Dosis recomendada en combinación con cabotegravir en adultos y adolescentes mayores de 12 años y con un peso mínimo de 35 kg

Consulte la información de prescripción de CABENUVA (suspensión inyectable de liberación prolongada de cabotegravir; suspensión inyectable de liberación prolongada de rilpivirina) antes de iniciar EDURANT para asegurarse de que la terapia con CABENUVA sea adecuada.

Dosis de introducción oral para evaluar la tolerabilidad de la rilpivirina

La dosis oral debe usarse durante aproximadamente 1 mes (al menos 28 días) para evaluar la tolerabilidad de rilpivirina antes del inicio de CABENUVA. La dosis oral diaria recomendada es un comprimido de 25 mg de EDURANT (rilpivirina) en combinación con un comprimido de 30 mg de VOCABRIA (cabotegravir). Tome EDURANT con VOCABRIA (cabotegravir) por vía oral una vez al día aproximadamente a la misma hora cada día con una comida *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

Dado que EDURANT está indicado en combinación con VOCABRIA (cabotegravir), también se debe consultar la información de prescripción de los comprimidos de VOCABRIA (cabotegravir).

La última dosis oral debe tomarse el mismo día en que se inician las inyecciones de CABENUVA.

Dosificación oral para reemplazar las inyecciones omitidas planificadas de CABENUVA

Inyecciones omitidas planificadas para pacientes con cronogramas de dosificación mensual

Si un paciente planea omitir una inyección mensual programada de CABENUVA por más de 7 días, tome la terapia oral diaria por hasta 2 meses para reemplazar las visitas de inyección perdidas.

La dosis oral diaria recomendada es una tableta de 25 mg de EDURANT y una tableta de 30 mg de VOCABRIA (cabotegravir). Tome EDURANT con VOCABRIA (cabotegravir) aproximadamente a la misma hora cada día con una comida. La primera dosis de la terapia oral debe iniciarse aproximadamente al mismo tiempo que la inyección omitida planificada y continuar hasta el día en que se reinicie la dosis de la inyección. Para la terapia oral con EDURANT y VOCABRIA de duración superior a 2 meses, se recomienda un régimen oral alternativo, que puede incluir EDURANT. Consulte la información completa de prescripción de CABENUVA para reanudar la dosis de inyección mensual.

Inyecciones omitidas planificadas para pacientes con cronogramas de dosis cada 2 meses

Si un paciente planea omitir una inyección programada cada 2 meses de CABENUVA por más de 7 días, tome la terapia oral diaria durante un máximo de 2 meses para reemplazar 1 inyección programada cada 2 meses omitida. La dosis oral diaria recomendada es una tableta de 25 mg de EDURANT y una tableta de 30 mg de VOCABRIA (cabotegravir).

Tome EDURANT con VOCABRIA (cabotegravir) aproximadamente a la misma hora cada día con una comida. La primera dosis de la terapia oral debe iniciarse aproximadamente al mismo tiempo que la inyección omitida planificada y continuar hasta el día en que se reinicie la dosis de la inyección. Para la terapia oral con EDURANT y VOCABRIA de duración superior a 2 meses, se recomienda un régimen oral alternativo, que puede incluir EDURANT. Consulte la información completa de prescripción de CABENUVA para reanudar la dosis de inyección cada 2 meses.

2.3 Dosis recomendada con la administración conjunta de rifabutina

Si EDURANT se administra con rifabutina, la dosis de EDURANT debe aumentarse a 50 mg (dos comprimidos de 25 mg cada uno) una vez al día, tomados con una comida. Cuando se interrumpe la administración conjunta con rifabutina, la dosis de EDURANT debe reducirse a 25 mg una vez al día, tomada con una comida *[consulte Interacciones farmacológicas (7) y Farmacología clínica (12.3)]*.

Tenga en cuenta que el uso de CABENUVA (suspensión inyectable de liberación prolongada de cabotegravir; suspensión inyectable de liberación prolongada de rilpivirina) con rifabutina está contraindicado. Consulte el prospecto de CABENUVA para obtener más detalles.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimido recubierto con película de 25 mg, de color blanco a blanquecino, redondo, biconvexo, de 6.4 mm, grabado con "TMC" en una cara y "25" en la otra. Cada comprimido contiene 27.5 mg de clorhidrato de rilpivirina, lo que equivale a 25 mg de rilpivirina.

4 CONTRAINDICACIONES

EDURANT está contraindicado para la administración conjunta con los fármacos de la Tabla 1 con los cuales pueden ocurrir disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina debido a la inducción de la enzima CYP3A o al aumento del pH gástrico, lo que puede resultar en una pérdida de la respuesta virológica y una posible resistencia a EDURANT o a la clase de INNTI *[consulte Interacciones farmacológicas (7)* y *Farmacología clínica (12.3)]*.

Tabla 1: Medicamentos que están contraindicados con EDURANT

Clase de medicamento	Medicamentos contraindicados en clase	Comentario clínico
Anticonvulsivos	Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Potencial de disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina debido a la inducción de la enzima CYP3A, que puede ocasionar una pérdida de la respuesta virológica.
Antimicobacte-rianos	Rifampina Rifapentina	
Glucocorticoide (sistémico)	Dexametasona (más de un tratamiento de dosis única)	
Productos a base de hierbas	Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)*	
Inhibidores de la bomba de protones	por ej., esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Posibilidad de que se produzcan disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina debido al aumento del pH gástrico, lo que puede dar lugar a la pérdida de la respuesta virológica.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad y de la piel

Se han informado reacciones graves reacciones de hipersensibilidad y de la piel durante la experiencia posterior a la comercialización, incluidos casos de reacción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), con regímenes que contienen rilpivirina. Mientras que algunas reacciones cutáneas se acompañaron de síntomas constitucionales como fiebre, otras reacciones cutáneas se asociaron a disfunciones orgánicas, incluyendo elevaciones en las bioquímicas séricas hepáticas. Durante los ensayos clínicos de fase 3, se notificaron erupciones relacionadas con el tratamiento con grado 2 de gravedad en el 3 % de los pacientes que reciben EDURANT. No se informó erupción de grado 4. En general, la mayoría de las erupciones fueron de grado 1 o 2 y se produjeron en las primeras cuatro a seis semanas de tratamiento *[consulte Reacciones adversas (6.1 y 6.2)]*. Suspenda inmediatamente la administración de EDURANT si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves, incluyendo, entre otras, erupción cutánea grave o acompañada de fiebre, ampollas, afectación de las mucosas, conjuntivitis, edema facial, angioedema, hepatitis o eosinofilia. Debe vigilarse el estado clínico, incluidos los parámetros de laboratorio, y debe iniciarse el tratamiento adecuado.

5.2 Hepatotoxicidad

Se han informado eventos hepáticos adversos en pacientes que reciben un régimen que contiene rilpivirina. Los pacientes con infección subyacente por el virus de la

hepatitis B o C, o elevaciones marcadas de las transaminasas antes del tratamiento pueden tener un mayor riesgo de empeoramiento o desarrollo de elevaciones de las transaminasas con el uso de EDURANT. Se han notificado algunos casos de toxicidad hepática en pacientes adultos que recibieron un régimen que contenía rilpivirina y que no tenían enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables. Se recomienda realizar pruebas de laboratorio adecuadas antes de iniciar el tratamiento y monitorizar la hepatotoxicidad durante el tratamiento con EDURANT en pacientes con enfermedad hepática subyacente, como infección por el virus de la hepatitis B y C, o en pacientes con elevaciones marcadas de transaminasas antes del inicio del tratamiento. La monitorización de las enzimas hepáticas también debe considerarse en pacientes sin disfunción hepática preexistente u otros factores de riesgo.

5.3 Trastornos depresivos

Se han notificado trastornos depresivos como una reacción adversa (estado de ánimo deprimido, depresión, disforia, depresión mayor, estado de ánimo alterado, pensamientos negativos, intento de suicidio, ideación suicida) con EDURANT. Los pacientes con síntomas depresivos graves deben buscar una evaluación médica inmediata para evaluar la posibilidad de que los síntomas estén relacionados con EDURANT y, de ser así, para determinar si los riesgos de continuar el tratamiento superan los beneficios.

Durante los ensayos de fase 3 en adultos (N=1368) durante 96 semanas, la incidencia de trastornos depresivos (independientemente de la causalidad y gravedad) informada con EDURANT (n=686) fue del 9 % y con efavirenz (n=682), del 8 %. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve o moderada. La incidencia de trastornos depresivos de grado 3 y 4 (independientemente de la causalidad) fue 1 % tanto para EDURANT como para efavirenz. La incidencia de interrupción debido a trastornos depresivos entre EDURANT o efavirenz fue 1 % en cada brazo. Se notificó ideación suicida en 4 sujetos en cada brazo, mientras que se informó intento de suicidio en 2 sujetos en el brazo de EDURANT.

Durante el ensayo de fase 2 en sujetos pediátricos de 12 años a 18 años (N=36) que recibieron EDURANT durante 48 semanas, la incidencia de trastornos depresivos (independientemente de la causalidad y la gravedad) fue del 19.4 % (7/36). La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve o moderada. La incidencia de trastornos depresivos de grado 3 y 4 (independientemente de la causalidad) fue del 5.6 % (2/36). Ninguno de los sujetos interrumpió el tratamiento debido a trastornos depresivos. La ideación suicida y el intento de suicidio se informaron en 1 sujeto.

5.4 Riesgo de reacciones adversas o de pérdida de respuesta virológica debido a las interacciones farmacológicas

El uso concomitante de EDURANT y otros medicamentos puede resultar en interacciones farmacológicas potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden conducir a *[consulte Posología y administración (2.3), Contraindicaciones (4) e Interacciones farmacológicas(7)]:*

- Pérdida del efecto terapéutico de EDURANT y posible desarrollo de resistencia.

En sujetos sanos, se ha demostrado que 75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día (3 veces y 12 veces la dosis de EDURANT) prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma. Considere alternativas a EDURANT cuando se administra conjuntamente con un medicamento que se sabe que tiene un riesgo de torsade de pointes *[consulte Interacciones farmacológicas (7)* y *Farmacología clínica(12.2)].*

Consulte la Tabla 5 para ver los pasos para prevenir o tratar estas posibles y conocidas interacciones farmacológicas importantes, incluidas las recomendaciones de dosis. Considere la posibilidad de interacciones farmacológicas antes y durante la terapia con EDURANT y revise los medicamentos concomitantes durante la terapia con EDURANT.

5.5 Síndrome de reconstitución inmunológica

Se ha notificado el síndrome de reconstitución inmunológica en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluido EDURANT. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como la infección por *Mycobacterium avium*, el citomegalovirus, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o la tuberculosis), que pueden requerir una evaluación y un tratamiento adicionales.

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

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se comentan a continuación y en otras secciones del etiquetado:

- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1)]*
- Hepatotoxicidad *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*
- Trastornos depresivos *[consulte Advertencias y Precauciones (5.3)]*

EDURANT® (rilpivirina) comprimidos

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Como los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices en los ensayos clínicos de otro medicamento, y podrían no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Experiencia en ensayos clínicos en adultos

La evaluación de seguridad se basa en los datos agrupados de la semana 96 de 1,368 pacientes en los ensayos controlados de fase 3 TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE) en pacientes adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral, 686 de los cuales recibieron EDURANT (25 mg una vez al día) *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*. La mediana de duración de la exposición para los pacientes del grupo de EDURANT fue de 104.3 semanas y para el grupo de efavirenz de 104.1 semanas. La mayoría de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se produjeron en las primeras 48 semanas de tratamiento. La proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento fue del 2 % con EDURANT y del 4 % con efavirenz, independientemente de la gravedad. Las reacciones adversas a los medicamentos que llevaron a la interrupción fueron los trastornos psiquiátricos: 10 (1 %) sujetos en el brazo de EDURANT y 11 (2 %) sujetos en el grupo de efavirenz. El sarpullido llevó a la interrupción en 1 (0.1 %) sujeto en el brazo de EDURANT y 10 (1.5 %) sujetos en el brazo de efavirenz.

Reacciones farmacológicas adversas comunes

RAM de al menos intensidad moderada (≥ grado 2) notificadas en al menos 2 % de sujetos adultos se presentan en la Tabla 2. Las anomalías de laboratorio seleccionadas se incluyen en la Tabla 3.

Tabla 2: Reacciones adversas a los medicamentos seleccionadas de al menos intensidad moderada* (grados 2–4) que ocurren en al menos el 2 % de los sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral (análisis de la semana 96)

Clase de órgano del sistema, Término preferido, %	Datos agrupados de los ensayos de fase 3 TMC278-C209 y TMC278-C215	
	EDURANT + RB N=686	Efavirenz + RB N=682
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	2 %	2 %
Náuseas	1 %	3 %
Vómitos	1 %	2 %
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		
Fatiga	2 %	2 %
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	3 %	4 %
Mareos	1 %	7 %
Trastornos psiquiátricos		
Trastornos depresivos†	5 %	4 %
Insomnio	3 %	4 %
Sueños anormales	2 %	4 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Sarpullido	3 %	11 %

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

*Las intensidades se definen de la siguiente forma: moderado (malestar suficiente para causar interferencia con la actividad habitual); grave (inhabilitante con incapacidad para trabajar o realizar la actividad habitual).

† Incluye las reacciones adversas al medicamento notificadas como estado de ánimo deprimido, depresión, disforia, depresión mayor, estado de ánimo alterado, pensamientos negativos, intento de suicidio, ideación suicida.

No se identificaron nuevos términos de RAM en sujetos adultos en los ensayos de fase 3 TMC278-C209 y TMC278-C215 entre las semanas 48 y 96 ni en el ensayo de fase 2b TMC278-C204 durante 240 semanas. La incidencia de eventos adversos en el ensayo de fase 2b TMC278-C204 fue similar a la de los ensayos de fase 3 durante 96 semanas.

Reacciones adversas a los medicamentos menos comunes

Las RAM de intensidad al menos moderada (≥ grado 2) que se producen en menos del 2 % de los sujetos no tratados con antirretrovirales que reciben EDURANT se enumeran a continuación por clase de órgano del sistema. Se han incluido algunos eventos adversos debido a la evaluación del investigador de la posible relación causal y se consideraron graves o se han informado en más de 1 sujeto tratado con EDURANT.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, malestar abdominal

Trastornos hepatobiliares: colecistitis, colelitiasis

Trastornos nutricionales y del metabolismo: falta de apetito

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia

Trastornos psiquiátricos: trastornos del sueño, ansiedad

Trastornos renales y urinarios: glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis mesangioproliferativa, nefrolitiasis

Anormalidades de laboratorio en sujetos sin tratamiento previo

En la Tabla 3, se muestra el porcentaje de sujetos tratados con EDURANT o efavirenz en los ensayos de fase 3 con anomalías de laboratorio seleccionadas (grados 1 a 4), que representa el peor grado de toxicidad.

Tabla 3: Cambios seleccionados en los parámetros de laboratorio (grados 1 a 4) observados en sujetos adultos infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral (análisis de la semana 96)

Parámetros de laboratorio anormales, (%)	Rango de toxicidad DAIDS	Datos agrupados de los ensayos de fase 3 TMC278-C209 y TMC278-C215	
		EDURANT + RB N=686	Efavirenz + RB N=682
BIOQUÍMICA			
Aumento de la creatinina			
Grado 1	≥1.1–≤1.3 x LSN	6 %	1 %
Grado 2	>1.3–≤1.8 x LSN	1 %	1 %
Grado 3	>1.8–≤3.4 x LSN	<1 %	0
Grado 4	>3.4 x LSN	0	<1 %
Aumento en el AST			
Grado 1	≥1.25–≤2.5 x LSN	16 %	19 %
Grado 2	>2.5–≤5.0 x LSN	4 %	7 %
Grado 3	>5.0–≤10.0 x LSN	2 %	2 %
Grado 4	>10.0 x LSN	1 %	1 %
Aumento en la ALT			
Grado 1	≥1.25–≤2.5 x LSN	18 %	20 %
Grado 2	>2.5–≤5.0 x LSN	5 %	7 %
Grado 3	>5.0–≤10.0 x LSN	1 %	2 %
Grado 4	>10.0 x LSN	1 %	1 %
Aumento de la bilirrubina total			
Grado 1	≥1.1–≤1.5 x LSN	5 %	<1 %
Grado 2	>1.5–≤2.5 x LSN	3 %	1 %
Grado 3	>2.5–≤5.0 x LSN	1 %	<1 %
Grado 4	>5.0 x LSN	0	0
Aumento del colesterol total (en ayunas)			
Grado 1	5.18–6.19 mmol/l 200–239 mg/dl	17 %	31 %
Grado 2	6.20–7.77 mmol/l 240–300 mg/dl	7 %	19 %
Grado 3	>7.77 mmol/l >300 mg/dl	<1 %	3 %
Aumento del colesterol total (en ayunas)			
Grado 1	3.37–4.12 mmol/l 130–159 mg/dl	14 %	26 %
Grado 2	4.13–4.90 mmol/l 160–190 mg/dl	5 %	13 %
Grado 3	≥4.91 mmol/l ≥191 mg/dl	1 %	5 %
Grado 2	5.65–8.48 mmol/l 500–750 mg/dl	2 %	2 %
Grado 3	8.49–13.56 mmol/l 751–1,200 mg/dL	1 %	3 %
Grado 4	>13.56 mmol/l >1,200 mg/dl	0	1 %

RB=régimen de base; LSN=límite superior de lo normal.
N=cantidad de sujetos por grupo de tratamiento.
Nota: los porcentajes se calcularon en comparación con el número de sujetos en ITT.

EDURANT® (rilpivirina) comprimidos

Función suprarrenal

En los ensayos de fase 3 agrupados, en la semana 96, hubo un cambio medio general desde el valor inicial en el cortisol de -0.69 (-1.12, 0.27) microgramos/dl en el grupo EDURANT y de -0.02 (-0.48, 0.44) microgramos/dl en el grupo de efavirenz.

En el grupo EDURANT, 43/588 (7.3 %) de los sujetos con una prueba de estimulación de ACTH normal de 250 microgramos al inicio del estudio, desarrollaron una prueba de estimulación de ACTH anormal de 250 microgramos (nivel máximo de cortisol <18.1 microgramos/dl) durante el ensayo en comparación con 18/561 (3.2 %) en el grupo de efavirenz. De los sujetos que desarrollaron una prueba de estimulación de ACTH anormal de 250 microgramos durante el ensayo, catorce sujetos en el grupo de EDURANT y nueve sujetos del grupo de efavirenz tuvieron una prueba de estimulación de 250 microgramos de ACTH anormal en la semana 96. En general, no hubo eventos adversos graves, muertes o interrupciones del tratamiento que pudieran atribuirse claramente a la insuficiencia suprarrenal. Se desconoce la importancia clínica de la tasa anormal más alta de las pruebas de estimulación con ACTH de 250 microgramos en el grupo de EDURANT.

Suero de creatinina

En los ensayos de fase 3 agrupados, se observó un aumento de la creatinina sérica durante las 96 semanas de tratamiento con EDURANT. La mayor parte de este aumento se produjo dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento, con un cambio medio de 0.1 mg/dl (rango: -0.3 mg/dl hasta 0.6 mg/dl) observado después de 96 semanas de tratamiento. En los sujetos que ingresaron al ensayo con insuficiencia renal leve o moderada, el aumento de la creatinina sérica observado fue similar al observado en sujetos con función renal normal. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes y ningún sujeto interrumpió el tratamiento debido a aumentos de la creatinina sérica. Los aumentos de la creatinina sérica se produjeron independientemente del régimen de base ITIN(t).

Lípidos séricos

Los cambios desde el valor inicial en el colesterol total, el colesterol LDL, el colesterol HDL y los triglicéridos se presentan en la Tabla 4. No se ha demostrado el beneficio clínico de estos hallazgos.

Tabla 4: Valores de lípidos, cambio medio desde el inicio *

	Datos agrupados del análisis de la semana 96 de los ensayos de fase 3 TMC278-C209 y TMC278-C215							
	EDURANT + RB				Efavirenz + RB			
	N	Valores iniciales	Semana 96		N	Valores iniciales	Semana 96	
Media (IC del 95 %)		**Media (mg/dl)**	**Media (mg/dl)**	**Cambio medio† (mg/dl)**		**Media (mg/dl)**	**Media (mg/dl)**	**Cambio medio† (mg/dl)**
Colesterol total (en ayunas)	546	161	166	5	507	160	187	28
Colesterol HDL (en ayunas)	545	41	46	4	505	40	51	11
Colesterol LDL (en ayunas)	543	96	98	1	503	95	109	14
Triglicéridos (en ayunas)	546	122	116	-6	507	130	141	11

N=cantidad de sujetos por grupo de tratamiento; RB=régimen de base.

*No incluye a los sujetos que recibieron agentes hipolipemiantes durante el periodo de tratamiento.

† El cambio desde el valor inicial es la media de los cambios dentro del paciente desde el valor inicial para los pacientes con valores iniciales y de la semana 96.

Sujetos con coinfección de virus de hepatitis B y/o C

En sujetos coinfectados con el virus de la hepatitis B o C que recibieron EDURANT, la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas fue mayor que en los sujetos que recibieron EDURANT que no estaban coinfectados. Esta observación fue la misma en la rama de efavirenz. La exposición farmacocinética de rilpivirina en los sujetos coinfectados fue similar a la de los sujetos sin coinfección.

Uso en combinación con cabotegravir

Los resultados de seguridad de los ensayos de fase 3/3b en adultos fueron similares cuando se administró EDURANT en combinación con VOCABRIA (cabotegravir) u otros antirretrovirales. Consulte la información de prescripción completa de VOCABRIA y CABENUVA (suspensión inyectable de liberación prolongada de cabotegravir; suspensión inyectable de liberación prolongada de rilpivirina) para obtener información adicional.

Experiencia de estudios clínicos en pacientes pediátricos

La evaluación de seguridad se basa en el análisis de la semana 48 del ensayo de fase 2, abierto y de un solo brazo, TMC278-C213, en el que 36 pacientes infectados con el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral de entre 12 y 18 años y con un peso mínimo de 32 kg recibieron EDURANT (25 mg una vez al día) en combinación con otros agentes antirretrovirales *[consulte Estudios clínicos (14.3)]*. La duración media de la exposición fue de 63.5 semanas. No hubo pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. No se identificaron nuevas RAM en comparación con las observadas en adultos.

Se notificaron reacciones adversas en diecinueve sujetos pediátricos. (52.8 %). La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. Las reacciones adversas más comunes notificadas en al menos 2 sujetos (independientemente de la gravedad) incluyen dolor de cabeza (19.4 %), depresión (19,4 %), somnolencia (13.9 %), náusea (11.1 %), mareos (8.3 %), dolor abdominal (8.3 %), vómitos (5.6 %) y erupción (5.6 %).

Las anomalías de laboratorio observadas fueron comparables a las de los adultos.

Ensayo 208580 [MOCHA]

Según los datos del análisis de la semana 16 del estudio MOCHA en 15 adolescentes (de 12 a 18 años y con un peso ≥35 kg) que recibieron EDURANT (25 mg una vez al día) además de continuar con la terapia antirretroviral de base, el perfil de seguridad durante el período de administración oral en adolescentes fue coherente con el perfil de seguridad establecido con EDURANT en adultos.

Función suprarrenal

En el ensayo TMC278 C213, en la semana 48, el cambio medio general desde el valor inicial en el cortisol mostró un aumento de 1.59 (0.24, 2.93) microgramos/dl.

Seis de 30 (20 %) sujetos con una prueba de estimulación de ACTH de 250 microgramos normal al inicio del estudio desarrollaron una prueba de estimulación de 250 microgramos de ACTH anormal (nivel máximo de cortisol <18.1 microgramos/dl) durante el ensayo. Tres de estos sujetos tuvieron una prueba de estimulación con ACTH anormal de 250 microgramos en la semana 48. En general, no hubo eventos adversos graves, muertes o interrupciones del tratamiento que pudieran atribuirse claramente a la insuficiencia suprarrenal. Se desconoce la importancia clínica de las pruebas de estimulación con 250 microgramos de ACTH anormales.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que recibieron un régimen que contiene rilpivirina. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos renales y genitourinarios: síndrome nefrótico

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo: reacciones cutáneas graves e hipersensibilidad, incluido DRESS (reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos)

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

(consulte Posología y forma de administración (2), Contraindicaciones (4) y *Farmacología clínica (12.3)].*

La rilpivirina es metabolizada principalmente por el citocromo P450 (CYP) 3A y, por tanto, los fármacos que inducen o inhiben la CYP3A pueden afectar la depuración de rilpivirina. La administración conjunta de EDURANT con fármacos que inducen el CYP3A puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina y una pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a la rilpivirina o a la clase de ITINN. La administración conjunta de EDURANT con fármacos que inhiben el CYP3A puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. La administración conjunta de EDURANT con fármacos que aumentan el pH gástrico puede dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina y a la pérdida de la respuesta virológica y a una posible resistencia a la rilpivirina o a la clase de los ITINN.

No es probable que una dosis de 25 mg de EDURANT una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de los medicamentos metabolizados por las enzimas CYP.

La Tabla 5 muestra las interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas en base a las cuales se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen de EDURANT y/o del medicamento administrado de manera conjunta. Los medicamentos que no se recomiendan para la administración conjunta con EDURANT también se incluyen en la Tabla 5.

EDURANT® (rilpivirina) comprimidos

Tabla 5: Interacciones de medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas: pueden recomendarse alteraciones de la dosis o del régimen en función de los estudios de interacción con otros medicamentos o de la interacción prevista *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto en la concentración de rilpivirina o del medicamento concomitante	Comentario clínico
Antiácidos: antiácidos (por ej., hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato de calcio)	↔ rilpivirina (antiácidos tomados al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de la rilpivirina) ↓ rilpivirina (ingesta concomitante)	La combinación de EDURANT y antiácidos debe usarse con precaución ya que la administración conjunta puede causar una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (aumento del pH gástrico). Los antiácidos solo deben administrarse al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de EDURANT.
Anticonvulsivos: carbamazepina oxcarbazepina fenobarbital fenitoína	↓ rilpivirina	La administración conjunta con EDURANT *está contraindicada [consulte Contraindicaciones (4)].*
Antimicobacterianos: rifampina rifapentina	↓ rilpivirina	La administración conjunta con EDURANT *está contraindicada [consulte Contraindicaciones (4)].*
Antimicobacterianos: rifabutina*	↓ rilpivirina	El uso concomitante de EDURANT con rifabutina puede causar una disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de las enzimas CYP3A). Durante la administración conjunta de EDURANT con rifabutina, la dosis de EDURANT debe aumentarse de 25 mg una vez al día a 50 mg una vez al día. Cuando se interrumpe la administración conjunta de rifabutina, la dosis de EDURANT debe reducirse a 25 mg una vez al día.
Agentes antimicóticos azólicos: fluconazol itraconazol ketoconazol*† posaconazol voriconazol	↑ rilpivirina ↓ ketoconazol	El uso concomitante de EDURANT con agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No es necesario ajustar la dosis de rilpivirina cuando se coadministra EDURANT con agentes antimicóticos azólicos. Controle clínicamente la aparición de infecciones fúngicas progresivas cuando se administran antifúngicos azoles de manera conjunta con EDURANT.
Glucocorticoide (sistémico) dexametasona (más de un tratamiento de dosis única)	↓ rilpivirina	La administración conjunta con EDURANT *está contraindicada [consulte Contraindicaciones (4)].*
Antagonistas del receptor H2: cimetidina famotidina*† nizatidina ranitidina	↔ rilpivirina (famotidina tomada 12 horas antes de rilpivirina o 4 horas después de rilpivirina) ↓rilpivirina (famotidina tomada 2 horas antes de rilpivirina)	La combinación de EDURANT y los antagonistas de los receptores H2 debe utilizarse con precaución, ya que la coadministración puede causar una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (aumento del pH gástrico). Los antagonistas de los receptores H2 solo deben administrarse al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de EDURANT.
Productos a base de hierbas: Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)*	↓ rilpivirina	La administración conjunta con EDURANT *está contraindicada [consulte Contraindicaciones (4)].*

Tabla 5: Interacciones de medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas: pueden recomendarse alteraciones de la dosis o del régimen en función de los estudios de interacción con otros medicamentos o de la interacción prevista *[consulte Farmacología clínica (12.3)] (continuación)*

Clase de medicamento concomitante: **Nombre del medicamento**	**Efecto en la concentración de rilpivirina o del medicamento concomitante**	**Comentario clínico**
Agentes antivirales contra el VIH: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)		
ITINN (delavirdina) Otros ITINN (efavirenz, etravirina, nevirapina)	↑ rilpivirina ↔ delavirdina ↓ rilpivirina ↔ otros ITINN	No se recomienda administrar EDURANT de manera conjunta con delavirdina y otros ITINN.
Agentes antivirales contra el VIH: inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (ITIN)		
didanosina*†	↔ rilpivirina ↔ didanosina	No es necesario ajustar la dosis cuando EDURANT se administra de manera conjunta con didanosina. La didanosina se debe administrar con el estómago vacío y al menos dos horas antes o al menos cuatro horas después de EDURANT (que debe administrarse con una comida).
Agentes antivirales contra el VIH: inhibidores de la proteasa (IP) reforzados (es decir, con la administración conjunta de ritonavir en dosis bajas) o no reforzados (es decir, sin administración conjunta de ritonavir en dosis bajas)		
darunavir/ritonavir*†	↑ rilpivirina ↔ darunavir potenciado	El uso concomitante de EDURANT con darunavir/ritonavir puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No es necesario ajustar la dosis cuando EDURANT se administra junto con darunavir/ritonavir.
lopinavir/ritonavir*†	↑ rilpivirina ↔ lopinavir potenciado	El uso concomitante de EDURANT con lopinavir/ritonavir puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No es necesario ajustar la dosis cuando EDURANT se coadministra con lopinavir/ritonavir.
otros IP reforzados (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	↑ rilpivirina ↔ PI potenciado	El uso concomitante de EDURANT con PI potenciado puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se espera que EDURANT afecte las concentraciones plasmáticas de los PI administrados de manera concomitante.
PI no reforzados (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	↑ rilpivirina ↔ PI no potenciado	El uso concomitante de EDURANT con PI no potenciado puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se espera que EDURANT afecte las concentraciones plasmáticas de los PI administrados de manera concomitante.
Antibióticos macrólidos o cetólidos: azitromicina claritromicina eritromicina	↑ rilpivirina ↔ azitromicina ↔ claritomicina ↔ eritromicina	Se espera que los macrólidos aumenten las concentraciones de rilpivirina y están asociados con el riesgo de torsade de pointes. *[Advertencias y precauciones (5.4)]*. Siempre que sea posible, considere alternativas, como la azitromicina, que aumenta las concentraciones de rilpivirina menos que otros macrólidos.

EDURANT® (rilpivirina) comprimidos

Tabla 5: Interacciones de medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas: pueden recomendarse alteraciones de la dosis o del régimen en función de los estudios de interacción con otros medicamentos o de la interacción prevista *[consulte Farmacología clínica (12.3)] (continuación)*

Clase de medicamento concomitante: **Nombre del medicamento**	**Efecto en la concentración de rilpivirina o del medicamento concomitante**	**Comentario clínico**
Analgésicos opiáceos: metadona*	↓ R(-) metadona ↓ S(+) metadona	No se requieren ajustes de dosis al iniciar la administración conjunta de metadona con EDURANT. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico, ya que puede ser necesario ajustar el tratamiento de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.
Inhibidores de la bomba de protones: por ej., esomeprazol lansoprazol omeprazol pantoprazol rabeprazol	↓ rilpivirina	La administración conjunta con EDURANT está contraindicada *[consulte Contraindicaciones (4)]*.

↑=aumento, ↓=disminución, ↔=sin cambio.
*La interacción entre EDURANT y el medicamento se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones farmacológicas que se muestran son previstas.
† Este estudio de interacción se ha realizado con una dosis superior a la dosis recomendada de EDURANT evaluando el efecto máximo sobre el fármaco administrado de manera conjunta. La recomendación posológica es aplicable a la dosis recomendada de EDURANT 25 mg una vez al día.

Además de los medicamentos incluidos en la Tabla 5, la interacción entre EDURANT y los siguientes medicamentos fue evaluada en estudios clínicos y no es necesario ajustar la dosis de ninguno de ellos *[consulte Farmacología clínica (12.3)]:* acetaminofeno, atorvastatina, clorzoxazona, cabotegravir, etinilestradiol, noretindrona, raltegravir, sildenafilo, simeprevir y fumarato de disoproxilo de tenofovir. La rilpivirina no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de digoxina o metformina. No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes cuando EDURANT se administra de manera concomitante con maraviroc, ribavirina o los ITIN abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina y zidovudina.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Existe información limitada disponible sobre la posibilidad de una interacción farmacodinámica entre rilpivirina y fármacos que prolongan el intervalo QT del electrocardiograma. En sujetos sanos, se ha demostrado que 75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día (3 veces y 12 veces la dosis de EDURANT) prolongan el intervalo QTc del electrocardiograma *[consulte Farmacología clínica (12.2)]*. Considere alternativas a EDURANT cuando se administra junto con un medicamento con un riesgo conocido de torsade de pointes.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

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

Resumen de los riesgos

Los datos disponibles del APR no muestran diferencias en el riesgo general de defectos congénitos de rilpivirina en comparación con la tasa de antecedentes de defectos congénitos importantes del 2.7 % en la población de referencia del Programa de Defectos Congénitos del Área Metropolitana de Atlanta (PDCAMA) *(consulte Datos)*. La tasa de abortos espontáneos no se informa en el APR. La tasa de base estimada de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos en la población general de Estados Unidos es del 15 % al 20 %. Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para la población indicada. Las limitaciones metodológicas del APR incluyen el uso del PDCAMA como grupo comparador externo. La población del PDCAMA no es específica de una enfermedad, evalúa a mujeres y bebés de un área geográfica limitada y no incluye los resultados de los nacimientos que ocurrieron en <20 semanas de gestación. En un ensayo clínico, la exposición total a la rilpivirina fue, en general, menor durante el embarazo en comparación con el período posparto *(consulte Datos)*.

En estudios de reproducción animal, no se observaron resultados adversos en el desarrollo cuando se administró rilpivirina por vía oral a exposiciones de hasta 15 (ratas) y 70 (conejos) veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día *(consulte Datos)*.

Consideraciones clínicas

Ajustes de dosis durante el embarazo y el período posparto

Según la experiencia de las mujeres embarazadas infectadas por el VIH-1 que completaron un ensayo clínico durante el período posparto con un régimen a base de rilpivirina, no se requieren ajustes de dosis para las pacientes embarazadas que ya están en un régimen estable de EDURANT antes del embarazo y que están virológicamente suprimidas (ARN del VIH-1 menos de 50 copias por ml). La dosis recomendada es un comprimido de 25 mg una vez al día por vía oral con una comida. Se han observado exposiciones más bajas de rilpivirina durante el embarazo, por lo que debe vigilarse estrechamente la carga viral *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

Datos

Datos en seres humanos

Según los informes prospectivos al APR de más de 550 exposiciones a rilpivirina durante el primer trimestre del embarazo que resultaron en nacidos vivos, no hubo diferencias significativas entre el riesgo general de defectos congénitos con rilpivirina en comparación con la tasa de antecedentes de defectos congénitos del 2.7 % en el población de referencia de los Estados Unidos del PDCAMA. La prevalencia de defectos de nacimiento en los nacidos vivos fue del 1.4 % (IC del 95 %: 0.6 % a 2.8 %) y 1.5 % (IC del 95 %: 0.3 % a 4.3 %) tras la exposición al primer y segundo/tercer trimestre, respectivamente, a regímenes que contienen rilpivirina.

Se evaluó la rilpivirina en combinación con un régimen de base en un ensayo clínico de 19 mujeres embarazadas infectadas por el VIH-1 durante el segundo y tercer trimestre y en el posparto. Cada una de las mujeres estaba en un régimen a base de rilpivirina en el momento de la inscripción. Doce sujetos completaron el ensayo durante el período posparto (6 a 12 semanas después del parto) y faltan los resultados del embarazo en seis sujetos. La exposición (C 0_h y AUC) de rilpivirina total fue aproximadamente un 30 a 40 % menor durante el embarazo en comparación con el posparto (6 a 12 semanas). La unión a proteínas de rilpivirina fue similar (>99 %) durante el segundo trimestre, el tercer trimestre y el período posparto. Un sujeto interrumpió el ensayo tras la interrupción espontánea del embarazo a las 25 semanas de gestación debido a la sospecha de rotura prematura de membranas. Entre los 12 sujetos que fueron suprimidos virológicamente al inicio del estudio (menos de 50 copias/ml), la respuesta virológica se conservó en 10 sujetos (83.3 %) durante la visita del tercer trimestre y en 9 sujetos (75 %) durante la visita posparto de 6 a 12 semanas. Los resultados virológicos durante la visita del tercer trimestre faltaron para dos sujetos que se retiraron (un sujeto no se adhirió al fármaco del estudio y un sujeto retiró el consentimiento). Entre los 10 bebés con resultados de la prueba del VIH disponibles, nacidos de 10 mujeres embarazadas infectadas por el VIH, todos tuvieron resultados negativos para el VIH-1 en el momento del parto y hasta las 16 semanas después del parto. Los 10 lactantes recibieron tratamiento profiláctico antirretroviral con zidovudina. La rilpivirina se toleró bien durante el embarazo y el posparto. No hubo nuevos hallazgos de seguridad en comparación con el perfil de seguridad conocido de rilpivirina en adultos infectados por VIH-1.

Datos en animales

La rilpivirina se administró por vía oral a ratas preñadas (40, 120 o 400 mg por kg por día) y conejos (5, 10 o 20 mg por kg por día) mediante organogénesis (en los días 6 hasta 17 y 6 hasta 19 de gestación, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embriofetal realizados con rilpivirina en ratas y conejos a exposiciones 15 (en ratas) y 70 (en conejos) veces superiores a la exposición en humanos a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, se administró rilpivirina por vía oral hasta 400 mg/kg/día a través de la lactancia. No se observaron efectos adversos en la descendencia con exposiciones maternas de hasta 63 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de 25 mg al día.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomendaron que las madres infectadas con VIH no amamanten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH. No hay datos sobre la presencia de rilpivirina en la leche humana, los efectos en un lactante o los efectos en la producción de leche. La rilpivirina está presente en la leche de rata *(consulte Datos)*. Debido al potencial de (1) transmisión del VIH (en bebés VIH negativos), (2) desarrollo de resistencia viral (en bebés VIH positivos) y (3) reacciones adversas en bebés lactantes, las madres no deben amamantar si están recibiendo EDURANT.

Datos

Datos en animales

No se han realizado estudios de lactancia en animales con rilpivirina. Sin embargo, se detectó rilpivirina en el plasma de las crías lactantes el día 7 de la lactancia en el estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de EDURANT se evaluaron en un ensayo de fase 2, abierto y de un solo grupo, que incluyó a 36 sujetos pediátricos infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral, de entre 12 y 18 años y con un peso mínimo de 32 kg *[consulte Posología y administración (2.1), Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos(14.3)]*.

EDURANT® (rilpivirina) comprimidos

Ensayo MOCHA (NCT03497676) en adolescentes

La seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de cabotegravir oral e inyectable y rilpivirina oral e inyectable se están evaluando en un estudio multicéntrico, abierto, no comparativo, de fase 1/2 en curso, MOCHA (IMPAACT 2017) *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. Consulte la información de prescripción de VOCABRIA y CABENUVA para obtener más información cuando EDURANT se usa en combinación con cabotegravir.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años o con un peso inferior a 35 kg.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de EDURANT no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución en la administración y el control de EDURANT en pacientes de edad avanzada, debido a la mayor frecuencia de disminución de la función renal y hepática, y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

8.6 Insuficiencia renal

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal, la rilpivirina debe utilizarse con precaución y con una mayor vigilancia de los efectos adversos, ya que las concentraciones de rilpivirina pueden aumentar debido a la alteración de la absorción, distribución y metabolismo del fármaco secundaria a la disfunción renal. Como la rilpivirina está altamente unida a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

8.7 Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de EDURANT en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). EDURANT no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

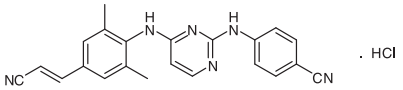
10 SOBREDOSIS

No hay un antídoto específico para la sobredosis de EDURANT. La experiencia en seres humanos relacionada con sobredosis de EDURANT es limitada. El tratamiento de la sobredosis con EDURANT consiste en medidas generales de apoyo que incluyen la monitorización de los signos vitales y del ECG (intervalo QT), así como la observación del estado clínico del paciente. Es recomendable ponerse en contacto con un centro de control de intoxicaciones para obtener las últimas recomendaciones para el manejo de una sobredosis. Dado que la rilpivirina está muy unida a las proteínas plasmáticas, es poco probable que la diálisis produzca una eliminación significativa del principio activo.

11 DESCRIPCIÓN

EDURANT® (rilpivirina) es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (ITINN) del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). EDURANT está disponible en comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos, de color blanco a blanquecino, de 6.4 mm para administración oral. Cada comprimido contiene 27.5 mg de clorhidrato de rilpivirina, lo que equivale a 25 mg de rilpivirina.

El nombre químico del clorhidrato de rilpivirina es monoclorhidrato de 4-[[4-[[4-[(E)-2-cianoetenil]-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo. Su fórmula molecular es $C_{22}H_{18}N_6$ • HCl y su peso molecular es 402.88. El clorhidrato de rilpivirina tiene la siguiente fórmula estructural:



El clorhidrato de rilpivirina es un polvo de color blanco a casi blanco. El clorhidrato de rilpivirina es prácticamente insoluble en agua en un amplio rango de pH.

Cada comprimido de EDURANT también contiene los ingredientes inactivos croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnésio, polisorbato 20, povidona K30 y celulosa microcristalina silicificada. El recubrimiento del comprimido contiene hipromelosa 2910. 6 mPa.s, lactosa monohidrato, PEG 3000, dióxido de titanio y triacetina.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La rilpivirina es un medicamento antiviral *[consulte Microbiología (12.4)]*.

12.2 Farmacodinámica

Efectos en el electrocardiograma

El efecto de EDURANT a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio cruzado aleatorizado, controlado con placebo y activo (moxifloxacino 400 mg una vez al día) en 60 adultos sanos, con 13 mediciones durante 24 horas en estado estacionario. Las diferencias medias máximas igualadas en el tiempo (límite de confianza superior del 95 %) en el intervalo QTc con respecto al placebo después de la corrección inicial fue de 2.0 (5.0) milisegundos (es decir, por debajo del umbral de preocupación clínica).

Cuando se estudiaron dosis de 75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día de EDURANT (3 veces y 12 veces la dosis de EDURANT) en adultos sanos, las diferencias medias máximas emparejadas en el tiempo (límite de confianza superior del 95 %) en el intervalo QTc con respecto a placebo después de la corrección inicial fueron 10.7 (15.3) y 23.3 (28.4) milisegundos, respectivamente. La administración en el estado estacionario de 75 mg de EDURANT una vez al día y 300 mg una vez al día dio como resultado una C_{max} media en el estado estacionario de aproximadamente 2.6 veces y 6.7 veces, respectivamente, superior a la C_{max} media observada con la dosis recomendada de 25 mg una vez al día de EDURANT *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*.

12.3 Farmacocinética

Farmacocinética en adultos

Las propiedades farmacocinéticas de la rilpivirina se han evaluado en sujetos adultos sanos y en sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral. La exposición a rilpivirina fue generalmente menor en sujetos infectados por VIH-1 que en sujetos sanos.

Tabla 6: Estimaciones farmacocinéticas poblacionales de rilpivirina 25 mg una vez al día en sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral (datos agrupados de ensayos de fase 3 hasta la semana 96)

Parámetro	Rilpivirina 25 mg una vez al día N=679
$AUC_{24\,h}$ (ng•h/ml)	
Media ± desviación estándar	2235±851
Mediana (rango)	2096 (198–7307)
C_{0h} (ng/ml)	
Media ± desviación estándar	79±35
Mediana (rango)	73 (2–288)

Absorción y biodisponibilidad

Después de la administración oral, la concentración plasmática máxima de rilpivirina generalmente se alcanza en 4 a 5 horas. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de EDURANT.

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

La exposición a rilpivirina fue aproximadamente un 40 % menor cuando se tomó EDURANT en ayunas en comparación con una comida calórica normal (533 kcal) o una comida alta en grasas y alta en calorías (928 kcal). Cuando se tomó EDURANT con solo una bebida nutricional rica en proteínas, las exposiciones fueron un 50 % más bajas que cuando se tomó con una comida.

Distribución

La rilpivirina se une aproximadamente en un 99.7 % a las proteínas plasmáticas *in vitro*, principalmente a la albúmina. La distribución de la rilpivirina en compartimentos distintos del plasma (por ejemplo, líquido cefalorraquídeo, secreciones del tracto genital) no se ha evaluado en humanos.

Metabolismo

Los experimentos *in vitro* indican que la rilpivirina sufre principalmente un metabolismo oxidativo mediado por el sistema del citocromo P450 (CYP) 3A.

Eliminación

La vida media de eliminación terminal de la rilpivirina es de aproximadamente 50 horas. Después de la administración oral de una dosis única de ^{14}C-rilpivirina, se pudo recuperar una media del 85 % y el 6.1 % de la radiactividad en las heces y la orina, respectivamente. En las heces, la rilpivirina inalterada representaba una media del 25 % de la dosis administrada. En la orina, solo se detectaron trazas de rilpivirina inalterada (<1 % de la dosis)

Poblaciones especiales

Embarazo y posparto

La exposición (C_{0h} y $AUC_{24\,h}$) a rilpivirina total después de la ingesta de rilpivirina 25 mg una vez al día como parte de un régimen antirretroviral fue 30 a 40 % menor durante el embarazo (similar para el segundo y tercer trimestre), en comparación con el posparto (ver Tabla 7). Sin embargo, la exposición durante el embarazo no fue significativamente diferente de las exposiciones obtenidas en los ensayos de fase 3. Con base en la relación exposición-respuesta para rilpivirina, esta disminución no se considera clínicamente relevante en pacientes con supresión viral. La unión a proteínas de la rilpivirina fue similar (>99 %) durante el segundo trimestre, el tercer trimestre y el postparto.

Tabla 7: Resultados de farmacocinética de rilpivirina total después de la administración de 25 mg de rilpivirina una vez al día como parte de un regimen antirretroviral, durante el 2º trimestre del embarazo, el 3º trimestre del embarazo y el posparto

Farmacocinética de rilpivirina total (media ± DE, $t_{máx.}$: mediana [rango])	Posparto (6–12 semanas) (n=11)	2° trimestre de embarazo (n=15)	3° trimestre de embarazo (n=13)
C_{0h}, ng/ml	111 ± 69.2	65.0 ± 23.9	63.5 ± 26.2
C_{min}, ng/ml	84.0 ± 58.8	54.3 ± 25.8	52.9 ± 24.4

EDURANT® (rilpivirina) comprimidos

Tabla 7: Resultados de farmacocinética de rilpivirina total después de la administración de 25 mg de rilpivirina una vez al día como parte de un regimen antirretroviral, durante el 2º trimestre del embarazo, el 3º trimestre del embarazo y el posparto (continuación)

Farmacocinética de rilpivirina total (media ± DE, $t_{máx.}$: mediana [rango])	Posparto (6–12 semanas) (n=11)	2° trimestre de embarazo (n=15)	3° trimestre de embarazo (n=13)
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

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de rilpivirina en sujetos pediátricos infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral de entre 12 ay 18 años que recibieron EDURANT 25 mg una vez al día fue comparable con la de los adultos infectados por VIH-1 sin tratamiento previo que recibieron EDURANT 25 mg una vez al día. No hubo un impacto clínicamente significativo del peso corporal sobre la farmacocinética de rilpivirina en sujetos pediátricos en el ensayo C213 (33 a 93 kg).

Tabla 8: Estimaciones farmacocinéticas poblacionales de rilpivirina 25 mg una vez al día en sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral de entre 12 y 18 años (datos del ensayo de fase 2 hasta la semana 48)

Parámetro	Rilpivirina 25 mg una vez al día N=34
$AUC_{24\,h}$ (ng•h/ml)	
Media ± desviación estándar	2424±1024
Mediana (rango)	2269 (417–5166)
C_{0h} (ng/ml)	
Media ± desviación estándar	85 ± 40
Mediana (rango)	79 (7–202)

No se ha establecido la farmacocinética ni las recomendaciones posológicas de rilpivirina en pacientes pediátricos menores de 12 años y de menos de 35 kg *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)]*.

Insuficiencia renal

El análisis farmacocinético de la población indicó que la exposición a rilpivirina fue similar en sujetos infectados por VIH-1 con insuficiencia renal leve en comparación con sujetos infectados por VIH-1 con función renal normal. No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. La información sobre la farmacocinética de rilpivirina en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o en pacientes con enfermedad renal terminal es limitada o nula, y las concentraciones de rilpivirina pueden aumentar debido a la alteración de la absorción, la distribución y el metabolismo del fármaco secundaria a la disfunción renal. No se espera que el impacto potencial sea de relevancia clínica para los sujetos infectados por el VIH-1 con insuficiencia renal moderada, y no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. La rilpivirina debe usarse con precaución y con un mayor control de los efectos adversos en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal. Dado que la rilpivirina está muy unida a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)]*.

Insuficiencia hepática

La rilpivirina es principalmente metabolizada por el hígado. En un estudio que comparó 8 sujetos con insuficiencia hepática leve (puntuación A de Child-Pugh) con 8 controles emparejados, y 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (puntuación B de Child-Pugh) con 8 controles emparejados, la exposición a dosis múltiples de rilpivirina fue 47 % mayor en sujetos con insuficiencia hepática leve y 5 % mayor en sujetos con insuficiencia hepática moderada. EDURANT no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática grave (puntuación C de Child-Pugh) *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)]*.

Género, raza, coinfección por el virus de la hepatitis B y/o C

No se han observado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de rilpivirina entre el género, la raza y los pacientes con coinfección de hepatitis B y/o C.

Interacciones farmacológicas

[consulte Contraindicaciones (4) e *Interacciones farmacológicas (7)]*

La rilpivirina se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) 3A y, por tanto, los fármacos que inducen o inhiben la CYP3A pueden afectar el aclaramiento de rilpivirina. La administración conjunta de EDURANT y de fármacos que inducen el CYP3A puede dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina y a la pérdida de la respuesta virológica y a una posible resistencia. La administración conjunta de EDURANT y de fármacos que inhiben el CYP3A puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. La administración conjunta de EDURANT con fármacos que aumentan el pH gástrico puede dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina y a la pérdida de la respuesta virológica y a una posible resistencia a la rilpivirina o a la clase de los ITINN.

No es probable que EDURANT a una dosis de 25 mg una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de los medicamentos metabolizados por las enzimas CYP.

Se realizaron estudios de interacción farmacológica con EDURANT y otros fármacos susceptibles de ser administrados concomitantemente o utilizados habitualmente como sondas de interacciones farmacocinéticas. Los efectos de la administración conjunta de otros fármacos sobre los valores de $C_{máx}$, AUC y $C_{mín}$ de rilpivirina se resumen en la Tabla 9 (efecto de otros fármacos sobre EDURANT). El efecto de la administración conjunta de EDURANT sobre los valores de $C_{máx}$, AUC y $C_{mín}$ de otros fármacos se resume en la Tabla 10 (efecto de EDURANT sobre otros fármacos). [Para obtener información con respecto a las recomendaciones clínicas, *consulte Interacciones farmacológicas (7)*].

Tabla 9: Interacciones farmacológicas: parámetros farmacocinéticos de la rilpivirina en presencia de medicamentos concomitantes

Medicamento concomitante	Dosis y frecuencia: Medicamento concomitante	Dosis y frecuencia: Rilpivirina	N	Relación media de rilpivirina Parámetros farmacocinéticos con/sin medicamento concomitante (IC del 90 %); sin efecto = 1.00: $C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$
Administración conjunta con inhibidores de proteasa (IP) del VIH						
Darunavir/ ritonavir	800/100 mg una vez al día	150 mg una vez al día†	14	1.79 (1.56–2.06)	2.30 (1.98–2.67)	2.78 (2.39–3.24)
Lopinavir/ ritonavir (cápsula de gelatina blanda)	400/100 mg dos veces al día	150 mg una vez al día†	15	1.29 (1.18–1.40)	1.52 (1.36–1.70)	1.74 (1.46–2.08)
Administración conjunta con inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos o nucleótidos del VIH (ITIN/ITIN[t])						
Didanosina	400 mg una vez al día cápsulas de liberación retardada tomadas 2 horas antes de rilpivirina	150 mg una vez al día†	21	1.00 (0.90–1.10)	1.00 (0.95–1.06)	1.00 (0.92–1.09)
Fumarato de disoproxilo de tenofovir	300 mg una vez al día	150 mg una vez al día†	16	0.96 (0.81–1.13)	1.01 (0.87–1.18)	0.99 (0.83–1.16)
Administración conjunta con inhibidores de la transferencia de cadenas integrasa del VIH						
Cabotegravir	30 mg una vez al día	25 mg una vez al día	11	0.96 (0.85–1.09)	0.99 (0.89–1.09)	0.92 (0.79–1.07)
Raltegravir	400 mg dos veces al día	25 mg una vez al día	23	1.12 (1.04–1.20)	1.12 (1.05–1.19)	1.03 (0.96–1.12)
Administración conjunta con otros antivirales						
Simeprevir	150 mg una vez al día	25 mg una vez al día	23	1.04 (0.95–1.13)	1.12 (1.05–1.19)	1.25 (1.16–1.35)
Administración conjunta con otros antirretrovirales						
Acetaminofeno	500 mg dosis única	150 mg una vez al día†	16	1.09 (1.01–1.18)	1.16 (1.10–1.22)	1.26 (1.16–1.38)
Atorvastatina	40 mg una vez al día	150 mg una vez al día†	16	0.91 (0.79–1.06)	0.90 (0.81–0.99)	0.90 (0.84–0.96)
Clorzoxazona	Dosis única de 500 mg tomada 2 horas después de la rilpivirina	150 mg una vez al día†	16	1.17 (1.08–1.27)	1.25 (1.16–1.35)	1.18 (1.09–1.28)
Etinilestradiol/ noretindrona	0.035 mg una vez al día/ 1 mg una vez al día	25 mg una vez al día	15	↔*	↔*	↔*
Famotidina	Dosis única de 40 mg tomada 12 horas antes de la rilpivirina	Dosis única de 150 mg†	24	0.99 (0.84–1.16)	0.91 (0.78–1.07)	N/D
Famotidina	Dosis única de 40 mg tomada 2 horas antes de la rilpivirina	Dosis única de 150 mg†	23	0.15 (0.12–0.19)	0.24 (0.20–0.28)	N/D
Famotidina	Dosis única de 40 mg tomada 4 horas después de la rilpivirina	Dosis única de 150 mg†	24	1.21 (1.06–1.39)	1.13 (1.01–1.27)	N/D
Ketoconazol	400 mg una vez al día	150 mg una vez al día†	15	1.30 (1.13–1.48)	1.49 (1.31–1.70)	1.76 (1.57–1.97)
Metadona	60–100 mg una vez al día, dosis individualizada	25 mg una vez al día	12	↔*	↔*	↔*

Tabla 9: Interacciones farmacológicas: parámetros farmacocinéticos de la rilpivirina en presencia de medicamentos coadministrados (continuación)

Medicamento concomitante	Dosis y frecuencia: Medicamento concomitante	Dosis y frecuencia: Rilpivirina	N	Relación media de rilpivirina Parámetros farmacocinéticos con/sin medicamento concomitante (IC del 90 %); sin efecto = 1.00: $C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$
Omeprazol	20 mg una vez al día	150 mg una vez al día†	16	0.60 (0.48–0.73)	0.60 (0.51–0.71)	0.67 (0.58–0.78)
Rifabutina	300 mg una vez al día	25 mg una vez al día	18	0.69 (0.62–0.76)	0.58 (0.52–0.65)	0.52 (0.46–0.59)
Rifabutina	300 mg una vez al día	50 mg una vez al día	18	1.43 (1.30–1.56)	1.16 (1.06–1.26)	0.93 (0.85–1.01)
				(el brazo de referencia para la comparación fue de 25 mg una vez al día de rilpivirina administrada sola)		
Rifampina	600 mg una vez al día	150 mg una vez al día†	16	0.31 (0.27–0.36)	0.20 (0.18–0.23)	0.11 (0.10–0.13)
Sildenafilo	Dosis única de 50 mg	75 mg una vez al día†	16	0.92 (0.85–0.99)	0.98 (0.92–1.05)	1.04 (0.98–1.09)

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

* comparación basada en controles históricos.

† Este estudio de interacción se ha realizado con una dosis superior a la recomendada para EDURANT (25 mg una vez al día) evaluando el efecto máximo sobre el medicamento concomitante.

Tabla 10: Interacciones farmacológicas: parámetros farmacocinéticos de los medicamentos concomitantes en presencia de EDURANT

Medicamento concomitante	Dosis y frecuencia: Medicamento concomitante	Dosis y frecuencia: Rilpivirina	N	Proporción promedio del medicamento concomitante Parámetros farmacocinéticos con/sin EDURANT (IC del 90 %); sin efecto = 1.00: $C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$
Administración conjunta con inhibidores de proteasa (IP) del VIH						
Darunavir/ritonavir	800/100 mg una vez al día	150 mg una vez al día†	15	0.90 (0.81–1.00)	0.89 (0.81–0.99)	0.89 (0.68–1.16)
Lopinavir/ritonavir (cápsula de gelatina blanda)	400/100 mg dos veces al día	150 mg una vez al día†	15	0.96 (0.88–1.05)	0.99 (0.89–1.10)	0.89 (0.73–1.08)
Administración conjunta con inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos o nucleótidos del VIH (ITIN/ITIN[t])						
Didanosina	400 mg una vez al día cápsulas de liberación retardada tomadas 2 horas antes de rilpivirina	150 mg una vez al día†	13	0.96 (0.80–1.14)	1.12 (0.99–1.27)	N/D
Fumarato de disoproxilo de tenofovir	300 mg una vez al día	150 mg una vez al día†	16	1.19 (1.06–1.34)	1.23 (1.16–1.31)	1.24 (1.10–1.38)
Administración conjunta con inhibidores de la transferencia de cadenas integrasa del VIH						
Cabotegravir	30 mg una vez al día	25 mg una vez al día	11	1.05 (0.96–1.15)	1.12 (1.05–1.19)	1.14 (1.04–1.24)
Raltegravir	400 mg dos veces al día	25 mg una vez al día	23	1.10 (0.77–1.58)	1.09 (0.81–1.47)	1.27 (1.01–1.60)
Administración conjunta con otros antivirales						
Simeprevir	150 mg una vez al día	25 mg una vez al día	21	1.10 (0.97–1.26)	1.06 (0.94–1.19)	0.96 (0.83–1.11)
Administración conjunta con otros antirretrovirales						
Acetaminofeno	Dosis única de 500 mg	150 mg una vez al día†	16	0.97 (0.86–1.10)	0.91 (0.86–0.97)	N/D
Atorvastatina	40 mg una vez al día	150 mg una vez al día†	16	1.35 (1.08–1.68)	1.04 (0.97–1.12)	0.85 (0.69–1.03)
2-hidroxi-atorvastatina			16	1.58 (1.33–1.87)	1.39 (1.29–1.50)	1.32 (1.10–1.58)
4-hidroxi-atorvastatina			16	1.28 (1.15–1.43)	1.23 (1.13–1.33)	N/D

Tabla 10: Interacciones farmacológicas: parámetros farmacocinéticos de los medicamentos concomitantes en presencia de EDURANT (continuación)

Medicamento concomitante	Dosis y frecuencia: Medicamento concomitante	Dosis y frecuencia: Rilpivirina	N	Proporción promedio del medicamento concomitante Parámetros farmacocinéticos con/sin EDURANT (IC del 90 %); sin efecto = 1.00: $C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$
Clorzoxazona	Dosis única de 500 mg tomada 2 horas después de la rilpivirina	150 mg una vez al día†	16	0.98 (0.85–1.13)	1.03 (0.95–1.13)	N/D
Digoxina	Dosis única de 0,5 mg	25 mg una vez al día	22	1.06 (0.97–1.17)	0.98 (0.93–1.04)#	N/D
Etinilestradiol	0.035 mg una vez al día	25 mg una vez al día	17	1.17 (1.06–1.30)	1.14 (1.10–1.19)	1.09 (1.03–1.16)
Noretindrona	1 mg una vez al día		17	0.94 (0.83–1.06)	0.89 (0.84–0.94)	0.99 (0.90–1.08)
Ketoconazol	400 mg una vez al día	150 mg una vez al día†	14	0.85 (0.80–0.90)	0.76 (0.70–0.82)	0.34 (0.25–0.46)
R(-) metadona	60-100 mg una vez al día, dosis individualizada	25 mg una vez al día	13	0.86 (0.78–0.95)	0.84 (0.74–0.95)	0.78 (0.67–0.91)
S(+) metadona			13	0.87 (0.78–0.97)	0.84 (0.74–0.96)	0.79 (0.67–0.92)
Metformina	850 mg dosis única	25 mg una vez al día	20	1.02 (0.95–1.10)	0.97 (0.90–1.06)	N/D
Omeprazol	20 mg una vez al día	150 mg una vez al día†	15	0.86 (0.68–1.09)	0.86 (0.76–0.97)	N/D
Rifampina	600 mg una vez al día	150 mg una vez al día†	16	1.02 (0.93–1.12)	0.99 (0.92–1.07)	N/D
25-desacetilfampina			16	1.00 (0.87–1.15)	0.91 (0.77–1.07)	N/D
Sildenafilo	Dosis única de 50 mg	75 mg una vez al día†	16	0.93 (0.80–1.08)	0.97 (0.87–1.08)	N/D
N-desmetil-sildenafilo			16	0.90 (0.80–1.02)	0.92 (0.85–0.99)#	N/D

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

† Este estudio de interacción se ha realizado con una dosis superior a la recomendada para EDURANT (25 mg una vez al día) evaluando el efecto máximo sobre el medicamento administrado conjuntamente.

$AUC_{(0\text{-último})}$

^ N (cantidad máxima de sujetos con datos) para $AUC_{(0\text{-}\infty)}$=15.

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

La rilpivirina es un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido de diarilpirimidina (ITINN) del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) e inhibe la replicación del VIH-1 mediante la inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1. La rilpivirina no inhibe las ADN polimerasas en células humanas α, β y γ.

Actividad antiviral en cultivo celular

La rilpivirina mostró actividad contra las cepas de laboratorio del VIH-1 de tipo salvaje en una línea de células T infectadas de forma aguda, con un valor medio de EC_{50} para el VIH-1_{IIIB} de 0.73 nM (0.27 ng/ml). La rilpivirina demostró actividad limitada en cultivo celular contra el VIH-2 con una mediana de valor EC_{50} de 5,220 nM (intervalo de 2,510 a 10,830 nM) (920 a 3,970 ng/ml).

La rilpivirina demostró una actividad antiviral contra un amplio panel de aislados primarios del VIH-1 del grupo M (subtipo A, B, C, D, F, G, H) con valores de EC_{50} que oscilaron entre 0.07 y 1.01 nM (0.03 a 0.37 ng/ml) y fue menos activa contra aislados primarios del grupo O con valores de EC_{50} que oscilaron entre 2.88 y 8.45 nM (1.06 a 3.10 ng/ml).

La actividad antiviral de la rilpivirina no fue antagónica cuando se combinó con los ITINN efavirenz, etravirina o nevirapina; los ITIN(t) abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir o zidovudina; los PI amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir o tipranavir; el inhibidor de la fusión enfuvirtida; el antagonista del correceptor CCR5 maraviroc, o el inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa raltegravir.

Resistencia

En cultivo celular

Se seleccionaron cepas resistentes a rilpivirina en cultivo celular a partir de VIH-1 de tipo salvaje de diferentes orígenes y subtipos, así como VIH-1 resistente a ITINN. Las sustituciones de aminoácidos observadas con frecuencia que surgieron y otorgaron una menor susceptibilidad fenotípica a rilpivirina incluyeron: L100I, K101E, V106I y A, V108I, E138K y G, Q, R, V179F e I, Y181C y I, V189I, G190E, H221Y, F227C y M230I y L.

En sujetos adultos sin tratamiento previo

En el análisis de resistencia combinado de la semana 96 de los ensayos de fase 3 C209 y C215, la aparición de resistencia fue mayor entre los virus de los sujetos en el grupo de EDURANT en comparación con el grupo de efavirenz, y dependió de la carga viral inicial. En el análisis de resistencia combinado, el 58 % (57/98) de los sujetos que calificaron para el análisis de resistencia (sujetos de análisis de resistencia) en el brazo de EDURANT tenían virus con genotípicos y/o resistencia fenotípica a rilpivirina en comparación con el 45 % (25/56) de los sujetos del análisis de resistencia en el brazo de efavirenz, que tenían genotípicos y/o resistencia fenotípica a efavirenz. Además, la resistencia genotípica y/o fenotípica a un fármaco de fondo (emtricitabina, lamivudina, tenofovir, abacavir o zidovudina) surgió en virus del 52 % (51/98) de los sujetos del análisis de resistencia en el brazo de rilpivirina, en comparación con el 23 % (13/56) en el brazo de efavirenz.

Las sustituciones ITINN emergentes en el análisis de resistencia a la rilpivirina de los virus de los sujetos incluyeron V90I, K101E/P/T, E138K/A/Q/G, V179I/L, Y181C/I, V189I, H221Y, F227C/L y M230L, que se asociaron con un rango de cambio fenotípico de rilpivirina de 2,6 a 621. La sustitución de E138K surgió con mayor frecuencia durante el tratamiento con rilpivirina, comúnmente en combinación con la sustitución de M184I. Las sustituciones asociadas a resistencia a emtricitabina y lamivudina M184I o V y sustituciones asociadas a resistencia a ITINN (K65R/N, A62V, D67N/G, K70E, Y115F, T215S/T, o K219E/R) surgió con más frecuencia en los sujetos del análisis de resistencia a rilpivirina en comparación con los sujetos del análisis de resistencia a efavirenz (ver Tabla 11).

Las sustituciones de resistencia a ITINN y ITIN surgieron con menos frecuencia en el análisis de resistencia de virus de sujetos con una carga viral inicial de ≤100,000 copias/ml en comparación con los virus de sujetos con carga viral inicial de >100,000 copias/ml: El 26 % (14/54) en comparación con el 74 % (40/54) de sustituciones de resistencia a ITINN y 22 % (11/50) en comparación con el 78 % (39/50) de sustituciones de resistencia a ITIN. Esta diferencia también se observó para las sustituciones individuales de resistencia a la emtricitabina/lamivudina y al tenofovir: El 23 % (11/47) en comparación con el 77 % (36/47) para M184I/V y 0 % (0/8) en comparación con el 100 % (8/8) para K65R/N. Además, las sustituciones de resistencia a los ITINN y ITIN surgieron con menos frecuencia en el análisis de resistencia de los virus de sujetos con recuentos iniciales de células CD4+ ≥200 células/mm^3 en comparación con los virus de sujetos con recuentos iniciales de células CD4+ <200 células/mm^3: El 37 % (20/54) en comparación con el 63 % (34/54) de las sustituciones de resistencia a los ITINN y el 28 % (14/50) en comparación con el 72 % (36/50) de las sustituciones de resistencia a los ITIN.

Tabla 11: Proporción de sujetos de análisis de resistencia* con sustituciones de transcriptasa inversa que surgen con frecuencia de los ensayos combinados de fase 3 TMC278-C209 y TMC278-C215 en el análisis de la semana 96

	C209 y C215 N=1368	
	EDURANT + RB N=686	**Efavirenz + RB N=682**
Sujetos que calificaron para el análisis de resistencia	15 % (98/652)	9 % (56/604)
Sujetos con datos evaluables de resistencia post-inicial	87	43
Sustituciones emergentes de ITINN†		
Alguna	62 % (54/87)	53 % (23/43)
V90I	13 % (11/87)	2 % (1/43)
K101E/P/T/Q	20 % (17/87)	9 % (4/43)
K103N	1 % (1/87)	40 % (17/43)
E138K/A/Q/G	40 % (35/87)	2 % (1/43)
E138K+ M184I‡	25 % (22/87)	0
V179I/L/D	6 % (5/87)	7 % (3/43)
Y181C/I/S	10 % (9/87)	2 % (1/43)
V189I	8 % (7/87)	2 % (1/43)
H221Y	9 % (8/87)	0

Tabla 11: Proporción de sujetos de análisis de resistencia* con sustituciones de transcriptasa inversa que surgen con frecuencia de los ensayos combinados de fase 3 TMC278-C209 y TMC278-C215 en el análisis de la semana 96 (continuación)

	C209 y C215 N=1368	
	EDURANT + RB N=686	Efavirenz + RB N=682
Sustituciones emergentes de ITINN†		
Alguna	57 % (50/87)	30 % (13/43)
M184I/V	54 % (47/87)	26 % (11/43)
K65R/N	9 % (8/87)	5 % (2/43)
A62V, D67N/G, K70E, Y115F, T215S/T o K219E/R¶	21 % (18/87)	2 % (1/43)

RB=régimen de base.
*Sujetos que calificaron para el análisis de resistencia.
† V90, L100, K101, K103, V106, V108, E138, V179, Y181, Y188, V189, G190, H221, P225, F227 o M230
‡ Esta combinación de sustituciones de ITINN y ITIN es un subconjunto de aquellas con el E138K.
§ A62V, K65R/N, D67N/G, K70E, L74I, V75I, Y115F, M184I/V, L210F, T215S/T, K219E/R
¶ Estas sustituciones surgieron además de las sustituciones primarias M184V/I o K65R/N; A62V (n=3), D67N/G (n=3), K70E (n=4), Y115F (n=2), T215S/T (n=1), K219E/R (n=8) en sujetos de análisis de resistencia a rilpivirina.

Resistencia cruzada

Virus mutante del ITINN dirigido al sitio

Se ha observado resistencia cruzada entre los ITINN. Las sustituciones individuales de ITINN K101P, Y181I e Y181V otorgaron una susceptibilidad disminuida de 52, 15 y 12 veces a la rilpivirina, respectivamente. La combinación de E138K y M184I mostró una susceptibilidad reducida de 6.7 veces a rilpivirina en comparación con 2.8 veces de E138K solo. La sustitución de K103N no resultó en una reducción de la susceptibilidad a la rilpivirina por sí sola. Sin embargo, la combinación de K103N y L100I resultó en una susceptibilidad reducida a la rilpivirina 7 veces. Las combinaciones de 2 o 3 sustituciones asociadas a la resistencia a los ITINN presentaron una menor susceptibilidad a la rilpivirina (rango de cambio de pliegues de 3.7 a 554) en el 38 % y el 66 % de los mutantes analizados, respectivamente.

Sujetos adultos infectados por HIV-1 sin tratamiento previo

Teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de cultivos celulares disponibles, es probable que cualquiera de las siguientes sustituciones de aminoácidos, cuando estén presentes al inicio del estudio, disminuya la actividad antiviral de rilpivirina: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I o M230L.

La resistencia cruzada a efavirenz, etravirina y/o nevirapina es probable tras el fracaso virológico y el desarrollo de resistencia a la rilpivirina. En los análisis agrupados de la semana 96 de los ensayos clínicos de fase 3 TMC278-C209 y TMC278-C215, 50 de los 87 (57 %) sujetos del análisis de resistencia a rilpivirina con datos de resistencia post-iniciales tenían virus con susceptibilidad disminuida a rilpivirina (cambio ≥2.5 veces). De estos, el 86 % (n=43/50) fueron resistentes a efavirenz (cambio ≥3.3 veces), el 90 % (n=45/50) fueron resistentes a etravirina (cambio ≥3,2 veces) y el 62 % (n=31/50) fueron resistentes a la nevirapina (cambio ≥6 veces). En el brazo de efavirenz, 3 de los 21 (14 %) virus de los sujetos del análisis de resistencia a efavirenz eran resistentes a etravirina y rilpivirina, y el 95 % (n=20/21) eran resistentes a nevirapina. Los virus de los sujetos que experimentaron un fracaso virológico con EDURANT desarrollaron más sustituciones asociadas a la resistencia a los ITINN, lo que les otorgó más resistencia cruzada a la clase de los ITINN y tuvieron una mayor probabilidad de resistencia cruzada a todos los ITINN de la clase en comparación con los virus de los sujetos que fracasaron con efavirenz.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

Carcinogénesis y mutagénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de dos años en ratones y ratas con rilpivirina. En ratas, no hubo neoplasias relacionadas con fármacos a exposiciones 3 veces superiores a las observadas en humanos a la dosis diaria recomendada de 25 mg. En ratones, la rilpivirina fue positiva para neoplasias hepatocelulares tanto en machos como en hembras. Los hallazgos hepatocelulares observados en ratones pueden ser específicos de roedores. A la dosis más baja probada en el estudio de carcinogenicidad en ratones, la exposición sistémica a rilpivirina fue 21 veces mayor que la observada en humanos a la dosis diaria recomendada de 25 mg.

La rilpivirina no fue genotóxica en el ensayo de mutación inversa bacteriana, el ensayo de linfoma de ratón o en el ensayo de micronúcleos de roedores *in vivo*.

Disminución de la fertilidad

En estudios de fertilidad en ratas y desarrollo embrionario temprano con rilpivirina, no se observaron efectos sobre la fertilidad con exposiciones a rilpivirina (AUC) mayores de 36 veces (hombres) y 40 veces (mujeres) la exposición en humanos a la dosis diaria recomendada de 25 mg.

EDURANT® (rilpivirina) comprimidos

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Sujetos adultos sin tratamiento previo

Las pruebas de la eficacia de EDURANT se basan en los análisis de los datos de 48 y 96 semanas de 2 ensayos aleatorizados, doblemente ciegos, controlados y activos de fase 3 TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE) en adultos no tratados con antirretrovirales. Los sujetos infectados por el VIH-1 que no habían recibido tratamiento antirretroviral previamente inscritos en los ensayos de fase 3 tenían un ARN del VIH-1 en plasma ≥5000 copias/ml y se examinaron para determinar la susceptibilidad a los ITIN(t) y la ausencia de sustituciones específicas asociadas con la resistencia a los ITINN (SAR). Los ensayos de fase 3 fueron idénticos en diseño, aparte del régimen de base (RB). En el ensayo TMC278-C209, el RB se fijó a los ITIN(t) fumarato de disoproxilo de tenofovir más emtricitabina. En el ensayo TMC278-C215, el RB constaba de 2 ITIN(t) seleccionados por el investigador: fumarato de disoproxilo de tenofovir más emtricitabina o zidovudina más lamivudina o abacavir más lamivudina. En ambos ensayos, la aleatorización se estratificó mediante el cribado de la carga viral. En el ensayo TMC278-C215, la aleatorización también se estratificó por ITIN(t) RB.

En el análisis conjunto de los ensayos TMC278-C209 y TMC278-C215, los datos demográficos y las características iniciales estaban equilibrados entre el brazo de EDURANT y el brazo de efavirenz. En la Tabla 12 se muestran algunas características demográficas y de la enfermedad inicial de los sujetos de los brazos de EDURANT y efavirenz.

Tabla 12: Características demográficas y de la enfermedad inicial de sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento con antirretroviral en los ensayos TMC278-C209 y TMC278-C215 (análisis conjunto)

	Datos agrupados de los ensayos de fase 3 TMC278-C209 y TMC278-C215	
	EDURANT + RB N=686	Efavirenz + RB N=682
Características demográficas		
Edad promedio, años (rango)	36 (18–78)	36 (19–69)
Sexo		
Masculino	76 %	76 %
Femenino	24 %	24 %
Raza		
Blanco	61 %	60 %
Negro/Afroamericano	24 %	23 %
Asiático	11 %	14 %
Otro	2 %	2 %
No se permite preguntar según las regulaciones locales	1 %	1 %
Características de enfermedades iniciales		
Mediana del ARN del VIH-1 en plasma (rango), log_{10} copias/ml	5.0 (2–7)	5.0 (3–7)
Porcentaje de pacientes con carga viral plasmática inicial ≤100,000 >100,000 a ≤500,000 >500,000	 54 % 36 % 10 %	 48 % 40 % 12 %
Mediana del recuento inicial de células CD4+ (rango), células/mm^3	249 (1–888)	260 (1–1137)
Porcentaje de sujetos con: Coinfección por el virus de la hepatitis B/C	 7 %	 10 %
Porcentaje de pacientes con los siguientes regímenes de base: fumarato de disoproxilo de tenofovir más emtricitabina zidovudina más lamivudina abacavir más lamivudina	 80 % 15 % 5 %	 80 % 15 % 5 %

RB=régimen de base.

Los resultados de eficacia de la semana 96 para los sujetos tratados con EDURANT 25 mg una vez al día del análisis agrupado se muestran en la Tabla 13. La incidencia de fracaso virológico fue mayor en el grupo de EDURANT que en el grupo de efavirenz en la semana 96. Los fracasos virológicos y las interrupciones debido a eventos adversos ocurrieron principalmente en las primeras 48 semanas de tratamiento. Independientemente del ARN del VIH-1 al inicio de la terapia, más sujetos tratados con EDURANT con recuento de células CD4 + inferior a 200 células/mm^3 experimentaron fracaso virológico en comparación con los sujetos tratados con EDURANT con recuento de células CD4 + mayor o igual a 200 células/mm^3.

Tabla 13: Resultado virológico del tratamiento aleatorio de los estudios TMC278-C209 y TMC278-C215 (datos agrupados) en la semana 96

	EDURANT + RB N=686	Efavirenz + RB N=682
ARN del VIH-1 <50 copias/ml*	76 %	77 %
ARN del VIH-1 ≥50 copias/ml†	16 %	10 %
No hay datos virológicos en la semana 96 Razones		
Suspendió el estudio debido a un evento adverso o fallecimiento‡	4 %	8 %
Estudio interrumpido por otras razones y último ARN del VIH-1 disponible <50 copias/ml (o falta)§	4 %	5 %
Faltan datos durante el período pero está en el estudio	<1 %	<1 %
ARN del VIH-1 <50 copias/ml por ARN del VIH-1 de referencia (copias/ml)		
≤100,000	82 %	78 %
>100,000	70 %	75 %
ARN del VIH-1 <50 copias/ml†por ARN del VIH-1 de referencia (copias/ml)		
≤100,000	9 %	8 %
>100,000	24 %	11 %
ARN del VIH-1 <50 copias/ml por recuento de células CD4 + (células/mm³)		
<200	68 %	74 %
≥200	81 %	77 %
ARN del VIH-1 <50 copias/ml† por recuento de células CD4 + (células/mm³)		
<200	27 %	10 %
≥200	10 %	9 %

N=cantidad total de sujetos por grupo de tratamiento, RB=régimen de base.
*IC=a diferencia prevista (IC del 95 %) de la tasa de respuesta es de -0.2 (-4.7; 4.3) en la semana 96.
†Incluye a los sujetos que tenían ≥50 copias/ml en el período de la semana 96, a los sujetos que interrumpieron el tratamiento antes de tiempo por falta o pérdida de eficacia, a los sujetos que interrumpieron el tratamiento por motivos distintos a un acontecimiento adverso, a la muerte o a la falta o pérdida de eficacia y que en el momento de la interrupción tenían un valor viral de ≥50 copias/ml, y a los sujetos que tuvieron un cambio de régimen de base no permitido por el protocolo.
‡Incluye sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso o la muerte si esto dio lugar a que no hubiera datos virológicos durante el tratamiento en la ventana de la semana 96.
§Incluye sujetos que interrumpieron el tratamiento por razones distintas a un evento adverso, muerte o falta o pérdida de eficacia, por ejemplo, retiraron el consentimiento, pérdida de seguimiento, etc.
Nota: el análisis se basó en los últimos datos de carga viral observados dentro de la ventana de la semana 96 (semana 90 a 103), respectivamente.

En la semana 96, el aumento medio del recuento de células CD4 + desde el inicio fue de 228 células/mm³ para sujetos tratados con EDURANT y 219 células/mm³ para sujetos tratados con efavirenz en el análisis combinado de los ensayos TMC278-C209 y TMC278-C215.

El estudio TMC278-C204 fue un ensayo de fase 2b aleatorizado, controlado con activos, en sujetos adultos infectados por el VIH-1 que no habían recibido tratamiento antirretroviral y que constaba de 2 partes: una parte inicial de búsqueda de dosis de 96 semanas, parcialmente ciega [EDURANT dosis ciegas] seguido de una parte abierta a largo plazo. Después de la semana 96, los sujetos aleatorizados a una de las 3 dosis de EDURANT se cambiaron a EDURANT 25 mg una vez al día. Los sujetos del grupo de control recibieron 600 mg de efavirenz una vez al día además de un RB en ambas partes del estudio. El RB consistió en 2 ITIN(t) seleccionados por el investigador: zidovudina más lamivudina o fumarato de disoproxilo de tenofovir más emtricitabina.

En el estudio TMC278-C204 se inscribieron 368 sujetos adultos infectados por el VIH-1 que no habían recibido tratamiento y que tenían un ARN del VIH-1 en plasma ≥5,000 copias/ml, que habían recibido previamente ≤2 semanas de tratamiento con un ITIN(t) o un inhibidor de la proteasa, que no habían utilizado anteriormente ITINN y que fueron sometidos a una prueba de susceptibilidad a los ITIN(t) y a la ausencia de SRA específicos de los ITINN.

A las 96 semanas, la proporción de sujetos con <50 copias/ml de ARN del VIH-1 que recibieron EDURANT 25 mg (N=93) en comparación con los sujetos que recibieron efavirenz (N=89) fue del 76 % y del 71 %, respectivamente. El aumento medio desde el valor inicial en los recuentos de CD4 + fue de 146 células/mm³ en sujetos que recibieron EDURANT 25 mg y 160 células/mm³ en sujetos que recibieron efavirenz.

EDURANT® (rilpivirina) comprimidos

A las 240 semanas, el 60 % (56/93) de los sujetos que recibieron originalmente 25 mg una vez al día alcanzaron el ARN del VIH <50 copias/ml en comparación con el 57 % (51/89) de sujetos en el grupo de control.

14.2 Adultos con supresión viral tratados en combinación con cabotegravir

El uso de EDURANT en combinación con VOCABRIA (cabotegravir) como introducción oral y en pacientes que omiten las inyecciones planificadas CABENUVA (suspensión inyectable de liberación prolongada de cabotegravir; suspensión inyectable de liberación prolongada de rilpivirina) se evaluó en dos ensayos de fase 3 aleatorizados, multicéntricos, controlados activamente, de brazos paralelos, abiertos y de no inferioridad (ensayo 201584: INSTINTO [NCT02938520], ensayo 201585: ATLAS [NCT2951052]) y en un ensayo de fase 3b, aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, abierto, de no inferioridad (Ensayo 207966: ATLAS-2M [NCT03299049]) en sujetos con supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/ml). Consulte la información de prescripción completa de VOCABRIA y CABENUVA para obtener información adicional.

14.3 Sujetos pediátricos sin tratamiento previo (de entre 12 y 18 años)

La farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de EDURANT 25 mg una vez al día, en combinación con un régimen de base (RB) seleccionado por el investigador que contiene dos ITIN, se evaluó en el ensayo TMC278-C213, un ensayo de fase 2 de etiqueta abierta y de un solo grupo, en sujetos pediátricos infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral de entre 12 y 18 años que pesaban al menos 32 kg. Treinta y seis (36) sujetos se inscribieron en el ensayo para completar al menos 48 semanas de tratamiento. Los 36 sujetos tenían una edad media de 14.5 años (rango: 12 a 17 años), y el 55.6 % eran mujeres, el 88.9 % negros y el 11.1 % asiáticos.

En el análisis de eficacia, la mayoría de los sujetos (75 %; 28/36) tenía ARN del VIH inicial <100,000 copias/ml. Para estos 28 sujetos, la mediana del ARN del VIH-1 plasmático inicial fue 44,250 (rango: 2,060–92,600 copias/ml) y la mediana del recuento inicial de células CD4 + fue 445.5 células/mm³ (rango: 123 a 983 células/mm³).

Entre los sujetos que tenían un ARN del VIH inicial de ≤100,000, la proporción con ARN del VIH-1 <50 copias/ml en la semana 48 fue del 79 % (22/28), frente al 50.0 % (4/8) en aquellos con >100,000 copias/ml. La proporción de fracasos virológicos entre los sujetos con una carga viral inicial ≤100,000 copias/ml fue 21,4 % (6/28), frente al 37.5 % (3/8) en aquellos con >100,000 copias/ml. En la semana 48, el aumento medio del recuento de células CD4+ con respecto al inicio fue de 201.2 células/mm³.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de EDURANT® (rilpivirina) se suministran como comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos, de 6.4 mm, de color blanco a blanquecino. Cada comprimido contiene 27.5 mg de clorhidrato de rilpivirina, lo que equivale a 25 mg de rilpivirina. Cada comprimido está grabado con la leyenda "TMC" en un lado y con "25" en el otro.

Los comprimidos de EDURANT están empaquetados en envases en la siguiente configuración: comprimidos de 25 mg: envases de 30 (NDC 59676-278-01).

Almacene los comprimidos de EDURANT en el envase original para protegerlos de la luz. Almacenar los comprimidos de EDURANT a 25 °C (77 °F); con variaciones permitidas de 15 °a 30 °C (59 °F a 86 °F) *[consulte temperatura ambiente controlada USP]*.

17 INFORMACIÓN DE ASESORÍA PARA EL PACIENTE

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

Reacciones graves de hipersensibilidad y de la piel

Aconseje a los pacientes que se pongan inmediatamente en contacto con su proveedor de atención médica si desarrollan una erupción. Indique a los pacientes que dejen de tomar inmediatamente EDURANT y busquen atención médica si desarrollan una erupción asociada a cualquiera de los siguientes síntomas, ya que puede ser un signo de reacciones más graves como hipersensibilidad severa al DRESS: fiebre, ampollas, afectación de las mucosas, inflamación de los ojos (conjuntivitis), reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara, ojos, labios, boca, lengua o garganta, que puede provocar dificultad para tragar o respirar, y cualquier signo y síntoma de problemas hepáticos ya que puede ser un signo de una reacción más grave. Aconseje a los pacientes que si se produce una erupción grave, se les vigilará estrechamente, se realizarán pruebas de laboratorio y se iniciará el tratamiento adecuado *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

Hepatotoxicidad

Informe a los pacientes que se ha reportado hepatotoxicidad con EDURANT. Informe a los pacientes que se recomiendan controles de laboratorio para detectar hepatotoxicidad durante la terapia con EDURANT, especialmente para pacientes con enfermedad hepática subyacente, como infección por el virus de la hepatitis B o C *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.

Trastornos depresivos

Informe a los pacientes que se han notificado trastornos depresivos (estado de ánimo deprimido, depresión, disforia, depresión mayor, alteración del estado de ánimo, pensamientos negativos, intento de suicidio, ideación suicida) con EDURANT. Aconseje a los pacientes que busquen una evaluación médica inmediata si experimentan síntomas depresivos *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*.

Interacciones farmacológicas

EDURANT puede interactuar con muchos medicamentos; por lo tanto, aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre el uso de cualquier otro medicamento de venta con o sin receta o de productos a base de hierbas, incluida la hierba de San Juan *[consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.4) e Interacciones farmacológicas (7)]*.

Para los pacientes que reciben rifabutina de forma concomitante, la dosis de EDURANT debe aumentarse a 50 mg una vez al día, tomados con una comida. Cuando se interrumpe la administración conjunta de rifabutina, la dosis de EDURANT debe reducirse a 25 mg una vez al día, tomados con una comida *[consulte Posología y administración (2.3)]*.

Síndrome de reconstitución inmunológica

Aconseje a los pacientes que informen inmediatamente a su proveedor de atención médica cualquier signo o síntoma de infección, ya que la inflamación de una infección previa puede aparecer poco después de la terapia antirretroviral combinada, incluso cuando se comienza el tratamiento con EDURANT *[consulte Advertencias y precauciones (5.5)]*.

Instrucciones de administración

Aconseje a los pacientes que tomen EDURANT con una comida una vez al día según lo prescrito. Una bebida proteica sola no reemplaza una comida. EDURANT siempre se debe utilizar en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. Informe a los pacientes que no deben modificar la dosis de EDURANT o suspender el tratamiento con este sin consultar al médico. Si el paciente omite una dosis de EDURANT dentro de las 12 horas siguientes a la hora en que normalmente la toma, aconséjele que tome EDURANT con una comida tan pronto como sea posible y luego tome la siguiente dosis de EDURANT a la hora programada. Si un paciente omite una dosis de EDURANT por más de 12 horas, aconseje al paciente que no tome la dosis omitida, sino que reanude el programa de dosificación habitual. Advierta al paciente que no tome ni más ni menos que la dosis recetada de EDURANT por vez.

Registro de embarazos

Informe a las pacientes que existe un registro de exposición al embarazo que monitoriza los resultados del embarazo en mujeres expuestas a EDURANT durante el mismo *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Lactancia

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

EDURANT® es una marca registrada de Johnson & Johnson

© 2011 Janssen Products, LP

INFORMACIÓN DEL PACIENTE
EDURANT® (ee´ dur ant)
(rilpivirina)
comprimidos, para uso oral

¿Qué es EDURANT?

EDURANT es un medicamento recetado que se usa con

- otros medicamentos antirretrovirales para tratar el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en personas mayores de 12 años y que pesan al menos 77 libras (35 kg) que:
- **nunca** antes habían tomado medicamentos contra el VIH, **y**
- tienen una cantidad de VIH-1 en la sangre (esto se denomina "carga viral") que no supera las 100,000 copias/ml.
- VOCABRIA oral (cabotegravir) para el tratamiento a corto plazo de la infección por VIH-1 en personas mayores de 12 años que pesen al menos 35 kg (77 lb) cuando su proveedor de atención médica determina que cumplen con ciertos requisitos.

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

Si toma EDURANT en combinación con VOCABRIA oral (cabotegravir), también debe leer la Información para el paciente que viene con VOCABRIA oral (cabotegravir).

Se desconoce si EDURANT es seguro y eficaz en niños menores de 12 años o que pesan menos de 35 kg.

No tome EDURANT si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- carbamazepina
- fenobarbital
- rifampina
- dexametasona (más de un tratamiento de dosis única)
- esomeprazol
- omeprazol
- rabeprazol
- oxcarbazepina
- fenitoína
- rifapentina
- Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)*
- lansoprazol
- pantoprazol

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

- ha tenido alguna vez una erupción cutánea grave o una reacción alérgica a medicamentos que contienen rilpivirina.
- ha tenido o actualmente tiene problemas hepáticos, incluidas infección por el virus de la hepatitis B o C.
- tiene problemas renales.
- alguna vez ha tenido un problema de salud mental.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si EDURANT daña al feto. Informe a su proveedor de atención médica si queda embarazada durante el tratamiento con EDURANT.

  Registro de embarazos: existe un registro de embarazos para las mujeres que reciben EDURANT durante el embarazo. El propósito de este registro es recopilar información acerca de su salud y la salud de su bebé. Consulte con su proveedor de atención médica acerca de cómo puede participar en este registro.
- está amamantando o planea amamantar. **No amamante si está tomando EDURANT.**
  - No debe amamantar si tiene VIH-1 debido al riesgo de transmitirlo al bebé.
  - Se desconoce si EDURANT pasa a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con EDURANT.

Comuníquele a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas o los suplementos naturales.

Algunos medicamentos interactúan con EDURANT. Guarde una lista de sus medicamentos para mostrársela a su proveedor de atención médica y a su farmacéutico cuando adquiera un nuevo medicamento. Puede pedirle al proveedor de atención médica o al farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con EDURANT.

No comience a tomar un nuevo medicamento sin informarle a su proveedor de atención médica. Su proveedor de atención médica puede decirle si es seguro tomar EDURANT con otros medicamentos.

¿Cómo debo tomar EDURANT?

- Tome EDURANT todos los días exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- **Tome EDURANT 1 vez al día con una comida.** Una bebida proteica sola no reemplaza una comida.
- No cambie la dosis ni deje de tomar EDURANT sin consultar antes con su médico. Continué estando bajo el cuidado de su proveedor de atención médica durante el tratamiento con EDURANT.
- No omita una dosis de EDURANT.
- Si toma un antagonista de los receptores H_2 (famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina), debe tomar estos medicamentos al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de tomar EDURANT.
- Si toma antiácidos u otros productos que contienen aluminio, carbonato de calcio o hidróxido de magnesio, debe tomar estos medicamentos al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de tomar EDURANT.
- Si se olvida de tomar una dosis de EDURANT dentro de las 12 horas siguientes a la hora en que suele tomarlo, tome su dosis de EDURANT con una comida lo antes posible. A continuación, tome su siguiente dosis de EDURANT a la hora habitual. Si se olvida de tomar una dosis de EDURANT con más de 12 horas de diferencia respecto a la hora habitual, espere y tome la siguiente dosis de EDURANT a la hora habitual.
- No tome más de la dosis prescrita para compensar una dosis omitida.
- Si toma demasiado EDURANT, llame a su proveedor de atención médica o acuda inmediatamente a la sala de emergencias del hospital más cercano.
- Cuando su suministro de EDURANT empiece a agotarse, obtenga más de su proveedor de atención médica o de su farmacia. Es importante no quedarse sin EDURANT. La cantidad de VIH en la sangre puede aumentar si el medicamento se interrumpe incluso por un tiempo corto.
- Cuando su proveedor de atención médica le prescribe el uso de EDURANT con VOCABRIA oral (cabotegravir):
  - Tome EDURANT y VOCABRIA oral (cabotegravir) una vez al día aproximadamente a la misma hora con una comida.
  - Recibirá tratamiento con comprimidos de EDURANT en combinación con comprimidos de VOCABRIA durante un mes (al menos 28 días) antes de recibir el medicamento de acción prolongada llamado CABENUVA (cabotegravir; suspensiones inyectables de liberación prolongada de rilpivirina) por primera vez. Esto le permitirá a su proveedor de atención médica evaluar qué tan bien tolera usted estos medicamentos.
  - Su dosis final de comprimidos de EDURANT y VOCABRIA debe tomarse el mismo día que reciba sus primeras inyecciones de CABENUVA.
  - Si olvida o planea omitir una inyección programada mensual o cada 2 meses de CABENUVA por más de 7 días, llame a su proveedor de atención médica de inmediato para analizar sus opciones de tratamiento.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de EDURANT?

EDURANT puede causar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:

- **Sarpullido en la piel y reacciones alérgicas graves.** Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta sarpullido con EDURANT. En algunos casos, el sarpullido y la reacción alérgica pueden requerir tratamiento en un hospital.

Deje de tomar EDURANT y busque ayuda médica de inmediato si presenta sarpullido con alguno de los siguientes signos o síntomas:

  - fiebre
  - cansancio
  - dificultad para respirar o tragar
  - ampollas en la piel
  - hinchazón de la cara, los párpados, los labios, la boca, la lengua o la garganta
  - sensación de malestar general
  - dolores musculares o articulares
  - ampollas o llagas en la boca
  - enrojecimiento o hinchazón de los ojos (conjuntivitis)

- **Trastornos hepáticos.** Las personas con antecedentes de infección por el virus de la hepatitis B o C o que tienen ciertos cambios en las pruebas de función hepática pueden tener un mayor riesgo de desarrollar cambios nuevos o que empeoren en ciertas pruebas hepáticas durante el tratamiento con EDURANT. También se han presentado problemas hepáticos en personas sin antecedentes de problemas u otros factores de riesgo. Es posible que su proveedor de atención médica deba realizar pruebas para comprobar la función hepática antes y durante el tratamiento con EDURANT. **Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas de problemas hepáticos:**
  - su piel o la parte blanca de sus ojos se pone amarilla (ictericia)
  - heces de color claro (evacuaciones intestinales)
  - dolor, dolor o sensibilidad en el lado derecho del área del estómago
  - pérdida del apetito
  - orina oscura o de color té
  - náuseas o vómitos
- **Depresión o cambios de humor. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas:**
  - se siente triste o desesperanzado
  - se siente ansioso o inquieto
  - piensa en hacerse daño (tiene pensamientos suicidas) o ha tratado de hacerse daño
- **Pueden producirse cambios en el sistema inmunitario (Síndrome de reconstitución inmunitaria)** cuando se empieza a tomar medicamentos para el VIH. Es posible que su sistema inmunitario esté más fuerte y comience a combatir infecciones que habían estado ocultas en el cuerpo durante mucho tiempo. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si comienza a tener algún síntoma nuevo después de comenzar a tomar su medicamento contra el VIH-1.

Los efectos secundarios más comunes de EDURANT incluyen depresión, dolor de cabeza, dificultad para dormir (insomnio) y sarpullido. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de EDURANT.

Llame a su médico para consultar sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar EDURANT?

- Almacene EDURANT a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F).
- Almacene EDURANT en su envase original para protegerlo de la luz.

Mantenga EDURANT y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de EDURANT.

En ocasiones, los medicamentos se recetan para propósitos diferentes de los que figuran en la lista del folleto de Información para el paciente. No utilice EDURANT para una afección para la que no fue recetado. No administre EDURANT a otras personas, aunque tengan la misma afección que usted. Puede hacerles daño.

Puede solicitar información destinada a profesionales de la salud acerca de EDURANT a su proveedor de atención médica o a su farmacéutico.

¿Cuáles son los componentes de EDURANT?

Componente activo: rilpivirina.

Componentes inactivos: croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnésio, polisorbato 20, povidona K30 y celulosa microcristalina silicificada. El recubrimiento del comprimido contiene hipromelosa 2910. 6 mPa.s, lactosa monohidrato, PEG 3000, dióxido de titanio y triacetina.

Fabricado por: Janssen-Cilag SpA, Latina, Italia
Fabricado para: Janssen Therapeutics, División de Janssen Products, LP, Titusville NJ 08560
EDURANT® es una marca registrada de Johnson & Johnson
© 2011 Janssen Products, LP

Para más información, visite www.EDURANT.com o llame al 1-800-526-7736

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

Revisado 10/2022

cp-224272v4