ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Este resumen no incluye toda la información necesaria para utilizar EDURANT de forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de EDURANT.

EDURANT® (rilpivirine) comprimidos para uso oral
EDURANT® PED (rilpivirine) comprimidos para suspensión oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2011

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

Indicaciones y uso (1.1)	03/2024
Posología y forma de administración (2.1, 2.3, 2.4, 2.5)	03/2024
Advertencias y precauciones (5.6)	03/2024

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

EDURANT y EDURANT PED son inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI) específicos del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), indicados en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes sin tratamiento previo mayores de 2 años y que pesan al menos 14 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 rilpivirine. (1.2)

----------POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN----------

- Un comprimido de 25 mg de EDURANT tomado una vez al día con una comida para pacientes que pesan al menos 25 kg. (2.2)
- Pacientes pediátricos mayores de 2 años que pesan entre 14 kg y menos de 25 kg: La dosis de EDURANT PED se basa en el peso corporal. (2.3)
- EDURANT PED debe dispersarse en agua potable y tomarse con una comida. (2.4)
- No sustituya los comprimidos de EDURANT y EDURANT PED para suspensión oral miligramo por miligramo debido a los diferentes perfiles farmacocinéticos. (2.1, 5.6)
- Consulte la información completa de prescripción para obtener información sobre la dosis cuando se usa en combinación con cabotegravir. (2.6)
- 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 en pacientes adultos y pediátricos que pesan más de 25 kg es un comprimido de 25 mg una vez al día por vía oral con una comida. (2.5, 12.3)
- Administración conjunta de rifabutin: tome dos comprimidos de 25 mg de EDURANT una vez al día con una comida mientras dure la coadministración de rifabutin. (2.7)

----------FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES----------

- EDURANT: Comprimidos de 25 mg (3)
- EDURANT PED: Comprimidos de 2.5 mg para suspensión oral (3)

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

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

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

- Reacciones de hipersensibilidad y de la piel: se han informado reacciones graves de hipersensibilidad y de la piel durante la experiencia en poscomercialización, incluidos casos de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), con regímenes que contienen rilpivirine. Interrumpa inmediatamente el tratamiento si se desarrolla hipersensibilidad o sarpullido 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 eventos 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 o EDURANT PED 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 inmunitaria. (5.5)

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

Las reacciones adversas más frecuentes a EDURANT o EDURANT PED (incidencia de >2 %) de intensidad al menos moderada a grave (grado ≥2) fueron los trastornos depresivos, el dolor de cabeza, el insomnio y el sarpullido cutáneo. (6.1)

Si SOSPECHA de una REACCIÓN ADVERSA, notifíquela a Janssen Products, LP llamando al 1-800-526-7736 o a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o en *www.fda.gov/medwatch.*

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

- Considere alternativas a EDURANT o EDURANT PED cuando se administra de manera conjunta con medicamentos con un riesgo conocido de torsade de pointes. (5.4)
- EDURANT y EDURANT PED no deben usarse en combinación con NNRTI. (4, 7)
- La coadministración de EDURANT o EDURANT PED con fármacos que inducen o inhiben el CYP3A puede afectar las concentraciones plasmáticas de rilpivirine. (4, 7)
- La coadministración de EDURANT o EDURANT PED con fármacos que aumentan el pH gástrico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de rilpivirine. (4, 7)
- Consulte la información completa de prescripción para conocer otros medicamentos que no deben administrarse de manera conjunta con EDURANT o EDURANT PED 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 rilpivirine fueron generalmente más bajas durante el embarazo en comparación con el período posparto. (2.5, 8.1, 12.3)

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

Revisado: 11/2024

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN
- 2.1 Resumen de las diferentes formas farmacéuticas

2.2 Dosis recomendada en pacientes adultos sin tratamiento previo
2.3 Dosis recomendada en pacientes pediátricos sin tratamiento previo a partir de 2 años y con un peso mínimo de 14 kg
2.4 Instrucciones para la preparación y administración solo de EDURANT PED
2.5 Dosis recomendada durante el embarazo
2.6 Dosis recomendada en combinación con cabotegravir en adultos y adolescentes mayores de 12 años y con un peso mínimo de 35 kg
2.7 Dosis recomendada con la coadministración de rifabutin
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 las interacciones farmacológicas
5.5 Síndrome de reconstitución inmunitaria
5.6 Las diferentes formulaciones no son sustituibles.
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
6.2 Experiencia en poscomercialización
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 y 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 (≥12 a menos de 18 años)
14.4 Sujetos pediátricos sin tratamiento previo (2 a menos de 12 años)
16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

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

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Tratamiento del VIH-1 en pacientes sin tratamiento previo

EDURANT y EDURANT PED, en combinación con otros agentes antirretrovirales, están indicados 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 2 años que pesan al menos 14 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 y que tenga 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 rilpivirine, para su uso como *[consulte Posología y forma de administración (2.6)]*:

- introducción oral para evaluar la tolerabilidad de rilpivirine antes de la administración de la suspensión inyectable de liberación prolongada de rilpivirine, un componente de CABENUVA (suspensión inyectable de liberación prolongada de cabotegravir; suspensión inyectable de liberación prolongada de rilpivirine).

- terapia oral para pacientes que omitirán la dosis de inyección planificada con CABENUVA (suspensión inyectable de liberación prolongada de cabotegravir; suspensión inyectable de liberación prolongada de rilpivirine).

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Resumen de las diferentes formas farmacéuticas

EDURANT se presenta en dos formas farmacéuticas:

- EDURANT 25 mg comprimidos recubiertos para pacientes adultos y pediátricos que pesen al menos 25 kg.
- EDURANT PED 2.5 mg comprimidos para suspensión oral solo debe administrarse a pacientes pediátricos que pesen entre 14 kg y menos de 25 kg *[consulte Posología y forma de administración (2.3)]*.

No sustituya los comprimidos de EDURANT y EDURANT PED para suspensión oral miligramo por miligramo debido a los diferentes perfiles farmacocinéticos. Se observó una diferencia de biodisponibilidad entre 1 comprimido recubierto de 25 mg y 10 comprimidos de 2.5 mg para la suspensión oral, por lo que NO son sustituibles *[consulte Advertencias y precauciones (5.6) y Farmacología clínica (12.3)]*.

Tome EDURANT y EDURANT PED una vez al día con una comida en combinación con otros antirretrovirales *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

2.2 Dosis recomendada en pacientes adultos sin tratamiento previo

La dosis recomendada de EDURANT para pacientes adultos es un comprimido de 25 mg por vía oral una vez al día con una comida *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1) y Farmacología clínica (12.3)]*.

2.3 Dosis recomendada en pacientes pediátricos sin tratamiento previo a partir de 2 años y con un peso mínimo de 14 kg

La dosis recomendada de EDURANT y EDURANT PED en pacientes pediátricos a partir de 2 años y con un peso mínimo de 14 kg se basa en el peso corporal (consulte la Tabla 1). EDURANT y EDURANT PED deben tomarse por vía oral una vez al día con una comida *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.4) y Farmacología clínica (12.3)]*.

Tabla 1: Posología recomendada de EDURANT y EDURANT PED para pacientes pediátricos

Peso corporal (kg)	**EDURANT 25 mg, comprimidos**	**EDURANT PED 2.5 mg, comprimidos para suspensión oral**	**Dosis diaria total**
De 14 kg a menos de 20 kg	No se recomienda	5 comprimidos una vez al día	12.5 mg de EDURANT PED una vez al día
De 20 kg a menos de 25 kg	No se recomienda	6 comprimidos una vez al día	15 mg de EDURANT PED una vez al día
De 25 kg en adelante	1 comprimido una vez al día	No se recomienda	25 mg de EDURANT una vez al día

2.4 Instrucciones para la preparación y administración solo de EDURANT PED

Aconseje a los pacientes o cuidadores de pacientes que tomen EDURANT PED que consulten las instrucciones de uso para preparar y tomar correctamente el medicamento.

EDURANT PED debe dispersarse en agua potable y tomarse con una comida. Si no se toma inmediatamente, debe desecharse la suspensión oral y preparar una nueva dosis del medicamento. El paciente no debe masticar ni tragar EDURANT PED entero. Se deben seguir las siguientes instrucciones:

- Coloque los comprimidos de suspensión oral en un vaso y añada 5 ml (1 cucharadita) de agua potable a temperatura ambiente. No triture los comprimidos.
- Mezcle el contenido del vaso con cuidado durante 1 a 2 minutos para dispersar los comprimidos. La suspensión oral comenzará a tener un aspecto turbio.
- Tome toda la suspensión oral preparada inmediatamente. Para facilitar la administración, la suspensión oral puede diluirse con 5 ml (1 cucharadita) de agua potable, leche, jugo de naranja o puré de manzana. Revuelva y tome todo el medicamento inmediatamente. Se puede usar una cuchara si es necesario.
- Asegúrese de que se tome toda la dosis y de que no quede nada de medicamento en el vaso. Si es necesario, añada otros 5 ml (1 cucharadita) de agua potable (o bebida alternativa o alimentos blandos), mezcle y beba inmediatamente.

2.5 Dosis recomendada durante el embarazo

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 en pacientes adultos y pediátricos que pesan más de 25 kg es un comprimido de 25 mg una vez al día por vía oral con una comida. Consulte en la Tabla 1 las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos *[consulte Posología y forma de administración (2.2, 2.3)]*. Se observaron exposiciones más bajas de rilpivirine 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)]*.

2.6 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 rilpivirine) antes de iniciar EDURANT para asegurarse de que el tratamiento con CABENUVA sea adecuado.

Dosis de introducción oral para evaluar la tolerabilidad de rilpivirine

La dosis oral debe usarse durante aproximadamente 1 mes (al menos 28 días) para evaluar la tolerabilidad de rilpivirine antes del inicio de CABENUVA. La dosis oral diaria recomendada es un comprimido de 25 mg de EDURANT (rilpivirine) 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.

Administración oral en sustitución de las inyecciones omitidas planificadas de CABENUVA

Inyecciones omitidas planificadas para pacientes con cronogramas de dosis 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 un comprimido de 25 mg de EDURANT y un comprimido 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, se debe tomar 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 un comprimido de 25 mg de EDURANT y un comprimido 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.

2.7 Dosis recomendada con la coadministración de rifabutin

Si EDURANT se administra con rifabutin, la dosis de EDURANT debe aumentarse a 50 mg (dos comprimidos de 25 mg) una vez al día, tomada con una comida. Cuando se interrumpe la coadministración con rifabutin, 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 rilpivirine) con rifabutin está contraindicado. Consulte el prospecto de CABENUVA para obtener más detalles.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

EDURANT 25 mg comprimidos recubiertos

Comprimido recubierto 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 rilpivirine hydrochloride, lo que equivale a 25 mg de rilpivirine.

EDURANT PED 2.5 mg comprimidos para suspensión oral

Comprimido de 2.5 mg, de color blanco o casi blanco, redondo, de 6.5 mm, grabado con "TMC" en una cara y "PED" en la otra. Cada comprimido para suspensión oral contiene 2.75 mg de rilpivirine hydrochloride, equivalente a 2.5 mg de rilpivirine.

4 CONTRAINDICACIONES

EDURANT y EDURANT PED están contraindicados para la coadministración con los fármacos de la Tabla 2 con los cuales pueden ocurrir disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirine 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 EDURANT PED, o a la clase de NNRTI *[consulte Interacciones farmacológicas (7) y Farmacología clínica (12.3)]*.

Tabla 2: Medicamentos que están contraindicados con EDURANT y EDURANT PED

Clase de medicamento	Medicamentos contraindicados en la clase	Comentario clínico
Anticonvulsivos	Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	Potencial de disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de rilpivirine debido a la inducción de la enzima CYP3A, que puede ocasionar una pérdida de la respuesta virológica.
Antimicobacterianos	Rifampin Rifapentine	
Glucocorticoide (sistémico)	Dexamethasone (más de un tratamiento de dosis única)	
Productos herbales	Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)*	
Inhibidores de la bomba de protones	por ej., Esomeprazole Lansoprazole Omeprazole Pantoprazole Rabeprazole	Posibilidad de que se produzcan disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirine 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 de hipersensibilidad y de la piel durante la experiencia en poscomercialización, incluidos casos de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), con regímenes que contienen rilpivirine. Mientras que algunas reacciones cutáneas se acompañaron de síntomas constitucionales como fiebre, otras reacciones cutáneas se asociaron a disfunciones orgánicas, incluidas 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 sarpullido 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 o EDURANT PED si aparecen signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves, que incluyen, entre otras, sarpullido cutáneo grave o acompañado 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 rilpivirine. 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 o EDURANT PED. Se han notificado algunos casos de toxicidad hepática en pacientes adultos que recibieron un régimen que contenía rilpivirine 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 o EDURANT PED 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 o EDURANT PED 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 del 1 % en cada grupo. Se notificó ideación suicida en 4 sujetos en cada grupo, mientras que se informó intento de suicidio en 2 sujetos en el grupo de EDURANT.

Durante el ensayo de fase 2 en sujetos pediátricos de 12 a menos de 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 o EDURANT PED y otros medicamentos puede resultar en interacciones farmacológicas potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden conducir a *[consulte Posología y forma de administración (2.7), Contraindicaciones (4) e Interacciones farmacológicas (7)]*:

- Pérdida del efecto terapéutico de EDURANT o EDURANT PED 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 o EDURANT PED 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 6 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 o EDURANT PED y revise los medicamentos concomitantes durante la terapia.

5.5 Síndrome de reconstitución inmunitaria

Se ha notificado el síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluido EDURANT. Durante la fase inicial de la combinación de tratamiento antirretroviral, los pacientes, cuyo sistema inmunitario responda, pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas residuales o indolentes (como infección por *mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* o tuberculosis), que podría necesitar otras evaluaciones y tratamientos.

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.

5.6 Las diferentes formulaciones no son sustituibles

EDURANT y EDURANT PED tienen perfiles farmacocinéticos diferentes y no son sustituibles en términos de miligramos por miligramos. Se observó una diferencia de biodisponibilidad entre 1 comprimido recubierto de 25 mg y 10 comprimidos de 2.5 mg para la suspensión oral, por lo que no son sustituibles *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*. Cuando un paciente pediátrico pesa 25 kg o más, debe cambiar de EDURANT PED comprimidos para suspensión oral a un comprimido de 25 mg de EDURANT al día *[consulte Posología y forma de administración (2.3)]*. La administración incorrecta de una formulación dada puede dar lugar a una dosis insuficiente, a la pérdida del efecto terapéutico y a la posible aparición de resistencia o de posibles reacciones adversas clínicamente significativas por una mayor exposición a rilpivirine.

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)]*

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que 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 1368 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 se produjeron en las primeras 48 semanas de tratamiento. La proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 2 % con EDURANT y del 4 % con efavirenz, independientemente de la gravedad. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción fueron los trastornos psiquiátricos: 10 (1 %) sujetos en el grupo de EDURANT y

11 (2 %) sujetos en el grupo de efavirenz. El sarpullido llevó a la interrupción en 1 (<1 %) sujeto en el grupo de EDURANT y 10 (2 %) sujetos en el grupo de efavirenz.

Reacciones adversas comunes

Reacciones adversas de al menos intensidad moderada (Grado ≥2) notificadas en al menos el 2 % de sujetos adultos se presentan en la Tabla 3. Las anomalías de laboratorio seleccionadas se incluyen en la Tabla 4.

Tabla 3: Reacciones adversas seleccionadas de al menos intensidad moderada[*] (grados 2 a 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 + BR N = 686	**Efavirenz + BR N = 682**
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	2 %	2 %
Náuseas	1 %	3 %
Vómitos	1 %	2 %
Trastornos generales y afecciones en el lugar 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 cutáneos y del tejido subcutáneo		
Sarpullido	3 %	11 %

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

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

[†] Incluye las reacciones adversas 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 reacciones adversas 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 menos comunes

Las reacciones adversas 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 del metabolismo y de la nutrición: 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 4, 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 4: 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 de DAIDS**	**Datos agrupados de los ensayos de fase 3 TMC278-C209 y TMC278-C215**	
		EDURANT + BR N = 686	**Efavirenz + BR N = 682**
BIOQUÍMICA			
Aumento de la creatinina			
Grado 1	≥1.1-≤1.3 x ULN	6 %	1 %
Grado 2	>1.3-≤1.8 x ULN	1 %	1 %
Grado 3	>1.8-≤3.4 x ULN	<1 %	0
Grado 4	>3.4 x ULN	0	<1 %
Aumento de AST			
Grado 1	≥1.25-≤2.5 x ULN	16 %	19 %
Grado 2	>2.5-≤5.0 x ULN	4 %	7 %
Grado 3	>5.0-≤10.0 x ULN	2 %	2 %
Grado 4	>10.0 x ULN	1 %	1 %
Aumento de ALT			
Grado 1	≥1.25-≤2.5 x ULN	18 %	20 %
Grado 2	>2.5-≤5.0 x ULN	5 %	7 %
Grado 3	>5.0-≤10.0 x ULN	1 %	2 %
Grado 4	>10.0 x ULN	1 %	1 %
Aumento de la bilirrubina total			
Grado 1	≥1.1-≤1.5 x ULN	5 %	<1 %
Grado 2	>1.5-≤2.5 x ULN	3 %	1 %
Grado 3	>2.5-≤5.0 x ULN	1 %	<1 %
Grado 4	>5.0 x ULN	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 %
Aumento de triglicéridos (en ayunas)			
Grado 2	5.65-8.48 mmol/l 500-750 mg/dl	2 %	2 %
Grado 3	8.49-13.56 mmol/l 751-1200 mg/dl	1 %	3 %
Grado 4	>13.56 mmol/l >1,200 mg/dl	0	1 %

BR = régimen de base; ULN = 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.

Función suprarrenal

En los ensayos de fase 3 agrupados, en la semana 96, se observó una variación media global con respecto al valor inicial del cortisol basal de -0.69 (-1.12, 0.27) microgramos/dl en el grupo de EDURANT y de -0.02 (-0.48, 0.44) microgramos/dl en el grupo de efavirenz.

En el grupo EDURANT, 43/588 (7 %) 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 %) 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.

Creatinina sérica

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 N(t)RTI.

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 5. No se ha demostrado el beneficio clínico de estos hallazgos.

Tabla 5: Valores de lípidos, cambio medio desde el inicio*

	Datos agrupados del análisis de la semana 96 de fase 3 Ensayos TMC278-C209 y TMC278-C215							
	EDURANT + BR				**Efavirenz + BR**			
	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; BR = 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 el grupo de efavirenz. La exposición farmacocinética de rilpivirine 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 completa de prescripción para VOCABRIA y CABENUVA (suspensión inyectable de liberación prolongada de cabotegravir; suspensión inyectable de liberación prolongada de rilpivirine) para obtener información adicional.

Experiencia en ensayos clínicos en pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos (≥12 años a menos de 18 años)

Ensayo TMC278-C213 Cohorte 1

La evaluación de seguridad se basa en el análisis de la semana 48 del ensayo de fase 2, abierto y de un solo grupo, TMC278-C213 cohorte 1, 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. Ningún paciente suspendió el tratamiento por reacciones adversas. No se identificaron nuevas reacciones adversas en comparación con las observadas en adultos.

Se notificaron reacciones adversas en diecinueve pacientes pediátricos (53 %). 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 %), depresión (19 %), somnolencia (14 %), náusea (11 %), mareos (8 %), dolor abdominal (8 %), vómitos (6 %) y sarpullido (6 %).

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

Función suprarrenal

En el ensayo TMC278-C213 Cohorte 1, 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.

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.

Pacientes pediátricos (≥2 años a menos de 12 años)

Se realizaron dos ensayos clínicos en sujetos pediátricos con un peso de al menos 16 kg (de 5 a menos de 12 años). Se incluyó a un total de 18 y 26 pacientes pediátricos en los ensayos TMC278-C213 y TMC278HTX2002, respectivamente. En general, los datos de seguridad de estos estudios pediátricos fueron similares a los observados en adultos. A continuación se resumen los resultados de seguridad de los dos ensayos.

Ensayo TMC278-C213 Cohorte 2

En el ensayo de fase 2 abierto y de un solo grupo, TMC278-C213 cohorte 2, se evaluó la seguridad de las dosis ajustadas por peso de EDURANT y EDURANT PED 25, 15 y 12.5 mg una vez al día en pacientes infectados por el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales (≥6 a <12 años de edad y con un peso de al menos 17 kg) *[consulte Estudios clínicos (14.4)]*. La mediana de la duración de la exposición en los pacientes del análisis de la semana 48 (incluida la extensión después de la semana 48) fue de 69.5 (intervalo de 35 a 218) semanas.

Todas las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. Las reacciones adversas notificadas en al menos 2 sujetos, con independencia de la clasificación, en el ensayo TMC278-C213 cohorte 2 fueron: disminución del apetito (3/18, 17 %), vómitos (2/18, 11 %), aumento de la ALT (2/18, 11 %), aumento de la AST (2/18, 11 %) y sarpullido (2/18, 11 %). Ninguna reacción adversa obligó a suspender el tratamiento.

Función suprarrenal

En el ensayo TMC278-C213 cohorte 2, el cortisol inicial era normal (≥9 µg/dl) en 4/18 sujetos, bajo en 13/18 pacientes y omitido en 1/18 sujetos.

De los 4 sujetos con un cortisol basal normal en el valor inicial, 3 tenían una concentración basal de cortisol normal (≥9 µg/dl) o una concentración normal de cortisol 1 hora después de la estimulación con ACTH (≥18.1 µg/dl) durante todo el ensayo o en la última visita disponible (semanas 24 y 72) y 1 sujeto tenía un cortisol basal bajo en la última evaluación disponible (semana 48), por lo que no se realizó una prueba de estimulación con ACTH. De los 13 sujetos con una concentración basal baja de cortisol antes de la administración en el momento inicial, 2 presentaron valores bajos de cortisol basal y estimulado por ACTH durante todo el ensayo, incluido cortisol estimulado por ACTH en el momento inicial antes de comenzar el tratamiento con rilpivirine. En ambos sujetos no se notificaron acontecimientos adversos indicativos de insuficiencia suprarrenal. Los 11 pacientes restantes presentaron valores normales de cortisol sérico tras la estimulación con ACTH en el momento inicial o durante el tratamiento.

Ensayo TMC278HTX2002

En el ensayo de fase 2 abierto y de un solo grupo, TMC278HTX2002, se evaluó la seguridad de EDURANT y EDURANT PED en dosis ajustadas por el peso de 25, 15 y 12.5 mg una vez al día en pacientes infectados por el VIH-1 con supresión virológica (de ≥2 a <12 años de edad y con un peso de al menos 16 kg). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes del análisis de la semana 48 fue de 48.4 (intervalo de 47 a 52) semanas.

Todas las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. Las reacciones adversas notificadas en al menos 2 sujetos, con independencia de la clasificación, en el ensayo TMC278HTX2002 fueron: vómitos (4/26, 15 %), dolor abdominal (3/26, 12 %), náuseas (2/26, 8 %), aumento de la ALT (3/26, 12 %), aumento de la AST (2/26, 8 %) y disminución del apetito (2/26, 8 %). Ninguna reacción adversa obligó a suspender el tratamiento.

Función suprarrenal

En el ensayo TMC278HTX2002, 15/26 sujetos tenían un cortisol basal normal (≥9 µg/dl) o un cortisol normal 1 hora después de la estimulación con ACTH (≥18.1 µg/dl), 9 tenían un cortisol basal bajo el día 1 y en 2 sujetos faltaba el valor inicial.

En los 19 sujetos con un cortisol basal bajo en la semana 48, en 15 sujetos, las concentraciones séricas de cortisol en la semana 48 se normalizaron (≥248 nmol/l) tras la repetición del análisis del cortisol basal sérico o fueron normales tras la prueba de estimulación con ACTH (≥500 nmol/l). En 4 pacientes, las concentraciones séricas de cortisol se mantuvieron bajas tras repetir la determinación de cortisol basal en suero o tras la prueba de estimulación con ACTH. En la semana 48, 6 sujetos tenían una concentración de cortisol normal (basal) (≥9 µg/dl) y no se dispuso del resultado de la semana 48 de 1 sujeto.

6.2 Experiencia en poscomercialización

Se han identificado reacciones adversas durante la experiencia en poscomercialización en pacientes que recibieron un régimen que contiene rilpivirine. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición al medicamento.

Trastornos renales y genitourinarios: síndrome nefrótico

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Rilpivirine se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) 3A y, por tanto, los fármacos que inducen o inhiben la CYP3A pueden afectar la depuración de rilpivirine. La coadministración de EDURANT o EDURANT PED con fármacos que inducen el CYP3A puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirine y una pérdida de la

respuesta virológica y posible resistencia a rilpivirine o a la clase de NNRTI. La coadministración de EDURANT o EDURANT PED y de fármacos que inhiben el CYP3A puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirine. La coadministración de EDURANT o EDURANT PED con fármacos que aumentan el pH gástrico puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirine y una pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a rilpivirine o a la clase de NNRTI.

No es probable que EDURANT o EDURANT PED en las dosis recomendadas tengan un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a fármacos metabolizados por enzimas CYP.

La Tabla 6 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 o EDURANT PED y/o del medicamento administrado de manera conjunta. Los fármacos que no se recomiendan para administración conjunta con EDURANT o EDURANT PED también se incluyen en la Tabla 6 *[consulte Posología y forma de administración (2), Contraindicaciones (4) y Farmacología clínica (12.3)]*.

Tabla 6: Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas: se pueden recomendar 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 rilpivirine o del medicamento concomitante**	**Comentario clínico**
Antiácidos: antiácidos (p. ej., hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato de calcio)	↔ rilpivirine (antiácidos tomados al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de rilpivirine) ↓ rilpivirine (ingesta concomitante)	La combinación de EDURANT y EDURANT PED y antiácidos debe usarse con precaución ya que la coadministración puede causar una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de rilpivirine (aumento del pH gástrico). Los antiácidos solo deben administrarse al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de EDURANT o EDURANT PED.
Anticonvulsivos: carbamazepine oxcarbazepine phenobarbital phenytoin	↓ rilpivirine	La coadministración con EDURANT o EDURANT PED está contraindicada *[consulte Contraindicaciones (4)]*.
Antimicobacterianos: rifampin rifapentine	↓ rilpivirine	La coadministración con EDURANT o EDURANT PED está contraindicada *[consulte Contraindicaciones (4)]*.

Antimicobacterianos: rifabutin[*]	↓ rilpivirine	El uso concomitante de EDURANT con rifabutin puede causar una disminución de las concentraciones plasmáticas de rilpivirine (inducción de las enzimas CYP3A). Durante la coadministración de EDURANT con rifabutin, la dosis de EDURANT debe aumentarse de 25 mg una vez al día a 50 mg una vez al día. Cuando se interrumpe la coadministración de rifabutin, la dosis de EDURANT debe reducirse a 25 mg una vez al día.
Agentes antimicóticos azólicos: fluconazole itraconazole ketoconazole[*†] posaconazole voriconazol	↑ rilpivirine ↓ ketoconazole	El uso concomitante de EDURANT o EDURANT PED con agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirine (inhibición de las enzimas CYP3A). No es necesario ajustar la dosis de rilpivirine cuando se coadministra EDURANT con agentes antimicóticos azólicos. Controle clínicamente la aparición de infecciones fúngicas progresivas cuando se administran antimicóticos azólicos de manera conjunta con EDURANT o EDURANT PED.
Glucocorticoide (sistémico): dexamethasone (más de un tratamiento de dosis única)	↓ rilpivirine	La coadministración con EDURANT o EDURANT PED está contraindicada *[consulte Contraindicaciones (4)]*.
Antagonistas del receptor H_2: cimetidine famotidine[*†] nizatidine ranitidine	↔ rilpivirine (famotidine tomada 12 horas antes de rilpivirine o 4 horas después de rilpivirine) ↓ rilpivirine (famotidine tomada 2 horas antes de rilpivirine)	La combinación de EDURANT y EDURANT PED y antagonistas del receptor H_2 debe usarse con precaución ya que la coadministración puede causar una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de rilpivirine (aumento del pH gástrico). Los antagonistas de los receptores H_2 solo deben administrarse al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de EDURANT o EDURANT PED.
Productos herbales: Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)*	↓ rilpivirine	La coadministración con EDURANT o EDURANT PED está contraindicada *[consulte Contraindicaciones (4)]*.
Agentes antivirales contra el VIH: inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa (NNRTI)		
NNRTI (delavirdine) Otros NNRTI (efavirenz, etravirine, nevirapine)	↑ rilpivirine ↔ delavirdine ↓ rilpivirine ↔ otros NNRTI	No se recomienda administrar EDURANT o EDURANT PED de manera conjunta con delavirdine y otros NNRTI.
Agentes antivirales contra el VIH: inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTI)		
didanosine[*†]	↔ rilpivirine ↔ didanosine	No es necesario ajustar la dosis cuando EDURANT o EDURANT PED se administra de manera conjunta con didanosine. La didanosine se debe administrar con el estómago vacío y al menos dos horas antes o al menos cuatro horas después de EDURANT o EDURANT PED (que debe administrarse con una comida).

Agentes antivirales contra el VIH: Inhibidores de la proteasa (IP) reforzados (es decir, con la coadministración de ritonavir en dosis bajas) o no reforzados (es decir, sin coadministración de ritonavir en dosis bajas)		
darunavir/ritonavir[*†]	↑ rilpivirine ↔ darunavir potenciado	El uso concomitante de EDURANT o EDURANT PED con darunavir/ritonavir puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirine (inhibición de las enzimas CYP3A). No es necesario ajustar la dosis cuando EDURANT o EDURANT PED se administra junto con darunavir/ritonavir.
lopinavir/ritonavir[*†]	↑ rilpivirine ↔ lopinavir potenciado	El uso concomitante de EDURANT o EDURANT PED con lopinavir/ritonavir puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirine (inhibición de las enzimas CYP3A). No es necesario ajustar la dosis cuando EDURANT o EDURANT PED se administra junto con lopinavir/ritonavir.
otros PI reforzados (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	↑ rilpivirine ↔ PI potenciado	El uso concomitante de EDURANT o EDURANT PED con PI potenciados puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirine (inhibición de las enzimas CYP3A). No se espera que EDURANT afecte las concentraciones plasmáticas de los PI administrados de manera concomitante.
PI no potenciados (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	↑ rilpivirine ↔ PI no potenciado	El uso concomitante de EDURANT o EDURANT PED con PI no potenciados puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirine (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: azithromycin clarithromycin erythromycin	↑ rilpivirine ↔ azithromycin ↔ clarithromycin ↔ erythromycin	Se espera que los macrólidos aumenten las concentraciones de rilpivirine y están asociados con el riesgo de torsade de pointes. *[Advertencias y precauciones (5.4)]*. Siempre que sea posible, considere alternativas, como la azithromycin, que aumenta las concentraciones de rilpivirine menos que otros macrólidos.
Analgésicos opiáceos: methadone[*]	↓ R(-) methadone ↓ S(+) methadone	No se requieren ajustes de dosis al iniciar la coadministración de methadone con EDURANT o EDURANT PED. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico, ya que puede ser necesario ajustar el tratamiento de mantenimiento con methadone en algunos pacientes.
Inhibidores de la bomba de protones: por ej., esomeprazole lansoprazole omeprazole pantoprazole rabeprazole	↓ rilpivirine	La coadministración con EDURANT o EDURANT PED está contraindicada *[consulte Contraindicaciones (4)]*.

↑ = aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio

[*] La interacción entre EDURANT y el medicamento se evaluó en un estudio clínico. Se prevén las demás interacciones farmacológicas mostradas.

[†] Este estudio de interacción se ha realizado con una dosis superior a la dosis recomendada de EDURANT evaluando el efecto máximo sobre el medicamento administrado de manera conjunta. La recomendación posológica es aplicable a las dosis recomendada de EDURANT una vez al día.

Además de los medicamentos incluidos en la Tabla 6, la interacción entre EDURANT y los siguientes medicamentos se evaluó en estudios clínicos y no se necesita un ajuste de dosis para ninguno de ellos *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*: acetaminophen, atorvastatin, chlorzoxazone, cabotegravir, ethinylestradiol, norethindrone, raltegravir, sildenafil, simeprevir y tenofovir disoproxil fumarate. La rilpivirine no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de digoxin o metformin. No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes cuando EDURANT o EDURANT PED se administra de manera concomitante con maraviroc, ribavirin o los NRTI abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine y zidovudine.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Existe información limitada disponible sobre la posibilidad de una interacción farmacodinámica entre rilpivirine y fármacos que prolongan el intervalo QT del electrocardiograma. En un estudio 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 este. Se recomienda a los proveedores de atención médica registrar a sus pacientes en el Registro de embarazos con antirretrovirales (APR) por teléfono 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 rilpivirine 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 (MACDP) *(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 MACDP como grupo comparador externo. La población del MACDP 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 rilpivirine 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 rilpivirine por vía oral a exposiciones de hasta 15 (ratas) y 70 (conejos) veces la exposición en humanos (≥12 años y con un peso de al menos 32 kg) a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día *(consulte Datos)*.

Consideraciones clínicas

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 rilpivirine, 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) *[consulte Posología y forma de administración (2.5)]*. Se han observado exposiciones más bajas de rilpivirine 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 rilpivirine durante el primer trimestre del embarazo que dieron lugar a nacidos vivos, no hubo diferencias significativas entre el riesgo general de defectos congénitos con rilpivirine en comparación con la tasa de antecedentes de defectos congénitos del 2.7 % en el población de referencia de los Estados Unidos del MACDP. 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 rilpivirine.

Se evaluó rilpivirine 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 rilpivirine 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_{0h} y AUC) de rilpivirine 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 rilpivirine 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 zidovudine. La rilpivirine se toleró bien durante el embarazo y el posparto. No hubo nuevos hallazgos de seguridad en comparación con el perfil de seguridad conocido de rilpivirine en adultos infectados por VIH-1.

Datos en animales

La rilpivirine 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 rilpivirine en ratas y conejos a exposiciones 15 (en ratas) y 70 (en conejos) veces superiores a la exposición en humanos (≥12 años y con un peso de >32 kg) a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, se administró rilpivirine 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 (≥12 años y con un peso de >32 kg) a la dosis recomendada de 25 mg al día.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

Basándose en datos limitados después de la administración oral, rilpivirine está presente en la leche materna humana. Los datos no permiten determinar la cantidad de rilpivirine que se transfiere a la leche. No existen datos sobre los efectos en los lactantes o la producción de leche. La rilpivirine está presente en la leche de rata *(consulte Datos)*. Los posibles riesgos de la lactancia materna son los siguientes: (1) transmisión del VIH (en bebés sin VIH), (2) desarrollo de resistencia viral (en bebés con VIH) y (3) reacciones adversas en un lactante amamantado similares a las observadas en adultos.

Datos

Datos en animales

No se han realizado estudios de lactancia en animales con rilpivirine. Sin embargo, se detectó rilpivirine 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

Se han establecido la seguridad y la eficacia de EDURANT y EDURANT PED para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes pediátricos de 2 o más años sin tratamiento previo y con un peso de al menos 14 kg. El uso de EDURANT o EDURANT PED en esta población está respaldado por tres ensayos: TMC278-C213, TMC278HTX2002 y MOCHA.

Ensayo TMC278-C213

TMC278-C213 fue un ensayo de fase 2, abierto y de un solo grupo en pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo, y se dividió en dos cohortes.

- En la cohorte 1 se evaluaron la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de EDURANT y se incluyeron 36 niños de 12 a menos de 18 años de edad que pesaban al menos 32 kg *[consulte Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.3)]*.

- La cohorte 2 evaluó la seguridad, la tolerabilidad, la actividad antiviral y la farmacocinética de EDURANT y EDURANT PED en dosis ajustadas por el peso de 25, 15 y 12.5 mg al día, e incluyó a 18 niños de 6 a menos de 12 años de edad y un peso de al menos 17 kg *[consulte Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.4)]*.

Ensayo TMC278HTX2002

Se evaluaron la seguridad, la tolerabilidad, la actividad antiviral y la farmacocinética de EDURANT y de EDURANT PED en dosis ajustadas por el peso de 25, 15 y 12.5 mg al día en un ensayo de fase 2 abierto y de un solo grupo en 26 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 2 a menos de 12 años de edad y con un peso de al menos 16 kg. El ensayo TMC278HTX2002 respalda la seguridad y la eficacia de EDURANT y EDURANT PED en pacientes pediátricos de 2 a menos de 6 años infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo *[consulte Reacciones adversas (6.1) y Farmacología clínica (12.3)]*.

Ensayo MOCHA (NCT03497676)

La seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de cabotegravir oral e inyectable y rilpivirine 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.

La seguridad y la eficacia de EDURANT en estos pacientes pediátricos fueron similares a las observadas en adultos y no hubo cambios significativos en la exposición a rilpivirine *[consulte Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14)]*.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años o con un peso inferior a 14 kg. No se recomienda el tratamiento con EDURANT en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad o que pesen menos de 14 kg *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*.

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 de EDURANT o EDURANT PED en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal, EDURANT o EDURANT PED debe utilizarse con precaución y con una mayor vigilancia de los efectos adversos, ya que las concentraciones de rilpivirine pueden aumentar debido a la alteración de la absorción, distribución y metabolismo del fármaco secundaria a la disfunción renal. Como rilpivirine 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 o EDURANT PED en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). EDURANT y EDURANT PED no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*.

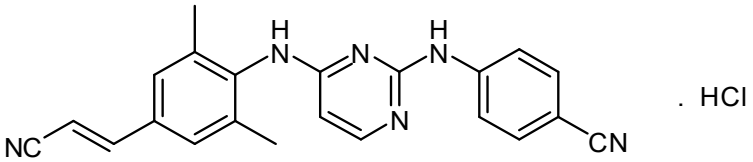
10 SOBREDOSIS

No hay un antídoto específico para la sobredosis de EDURANT o EDURANT PED. La experiencia en seres humanos relacionada con sobredosis de EDURANT o EDURANT PED es limitada. El tratamiento de la sobredosis con EDURANT o EDURANT PED 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 rilpivirine está muy unida a las proteínas plasmáticas, es poco probable que la diálisis produzca una eliminación significativa del principio activo.

11 DESCRIPCIÓN

EDURANT® (rilpivirine) es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI) del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

El nombre químico del rilpivirine hydrochloride es 4-[[4-[[4-[(E)-2-cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile monohydrochloride. Su fórmula molecular es $C_{22}H_{18}N_6$ • HCl y su peso molecular es 402.88. El rilpivirine hydrochloride tiene la siguiente fórmula estructural:



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

Los comprimidos de 25 mg de EDURANT están disponibles en comprimidos recubiertos, redondos, biconvexos, de color blanco a blanquecino, de 6.4 mm para administración oral. Cada comprimido contiene 27.5 mg de rilpivirine hydrochloride, lo que equivale a 25 mg de rilpivirine. Cada comprimido de EDURANT 25 mg también contiene los ingredientes inactivos croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, 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.

Los comprimidos de 2.5 mg de EDURANT PED para suspensión oral son comprimidos de color blanco a casi blanco, redondos de 6.5 mm, grabados con “TMC” en una cara y “PED” en la otra. Cada comprimido para suspensión oral contiene 2.75 mg de rilpivirine hydrochloride, equivalente a 2.5 mg de rilpivirine. Cada comprimido para suspensión oral contiene además los componentes inactivos croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, manitol, celulosa microcristalina, polisorbato 20, povidona K30, laurilsulfato sódico y estearil fumarato sódico.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La rilpivirine 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 (moxifloxacin 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 $C_{máx}$ media en el estado estacionario de aproximadamente 2.6 veces y 6.7 veces, respectivamente, superior a la $C_{máx}$ 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 rilpivirine se han evaluado en sujetos adultos sanos y en sujetos adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral. La exposición a rilpivirine fue generalmente menor en sujetos infectados por VIH-1 que en sujetos sanos.

Tabla 7: Estimaciones farmacocinéticas poblacionales de rilpivirine 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	**Rilpivirine 25 mg una vez al día N = 679**
AUC_{24h} (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 rilpivirine generalmente se alcanza en 4 a 5 horas. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de EDURANT y EDURANT PED.

Efecto de los alimentos sobre la absorción oral

La exposición a rilpivirine 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.

La administración de EDURANT PED 2.5 mg comprimidos dispersados en el agua potable en ayunas o después del consumo de yogur dio lugar a una exposición un 31 % y un 28 % menor, respectivamente, que la administración en condiciones posprandiales (una comida de 533 kcal) en adultos.

Distribución

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

Metabolismo

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

Eliminación

La vida media de eliminación terminal de la rilpivirine es de aproximadamente 50 horas. Después de la administración oral de una dosis única de ^{14}C-rilpivirine, 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 rilpivirine inalterada representaba una media del 25 % de la dosis administrada. En la orina, solo se detectaron trazas de rilpivirine inalterada (<1 % de la dosis)

Poblaciones específicas

Embarazo y posparto

La exposición (C_{0h} y AUC_{24h}) a rilpivirine total después de la ingesta de rilpivirine 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 (consulte la Tabla 8). 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 rilpivirine, esta disminución no se considera clínicamente relevante en pacientes con supresión viral. La unión a proteínas de la rilpivirine fue similar (>99 %) durante el segundo trimestre, el tercer trimestre y el postparto.

Tabla 8: Resultados de farmacocinética de rilpivirine total después de la administración de 25 mg de rilpivirine una vez al día como parte de un régimen antirretroviral, durante el 2.° trimestre del embarazo, el 3.° trimestre del embarazo y el posparto

Farmacocinética de rilpivirine total (media ± SD, $t_{máx}$: media [rango])	**Posparto (de 6 a 12 semanas) (n = 11)**	**2.° trimestre del embarazo (n = 15)**	**3.° trimestre del embarazo (n = 13)**
C_{0h} (ng/ml)	111±69.2	65.0±23.9	63.5±26.2
$C_{mín}$, ng/ml	84.0±58.8	54.3±25.8	52.9±24.4
$C_{máx}$, ng/ml	167±101	121±45.9	123±47.5

$t_{máx.}$, 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 rilpivirine en pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 2 a menos de 18 años de edad y con un peso de al menos 16 kg que recibieron la pauta posológica basada en el peso recomendada de EDURANT y EDURANT PED fue similar o ligeramente superior a la obtenida en pacientes adultos infectados por el VIH-1 no tratados previamente (consulte la Tabla 9 y la Tabla 10).

Tabla 9: Estimaciones farmacocinéticas de rilpivirine tras la administración de la pauta posológica oral diaria recomendada en pacientes pediátricos de ≥6 a <18 años (ensayo TMC278-C213)[a]

Farmacocinética de rilpivirine[b] Media ± SD Mediana (rango)	**12.5 mg una vez al día** <20 kg	**15 mg una vez al día** ≥20 a <25 kg	**25 mg una vez al día** ≥25 kg
N	2	2	44
AUC_{24h} (ng.h/ml)	1974, 2707 NA (1974-2707)	1912, 2477 NA (1912-2477)	2536±979 2413 (973-4848)
C_{0h} (ng/ml)	68.1, 86.7 NA (68.1-86.7)	48.3, 80.0 NA (48.3-80.0)	87.0±34.5 82.7 (27.8-171)

[a] Las dosis de 12.5 mg y 15 mg se administraron en 5 y 6 comprimidos dispersados de 2.5 mg, respectivamente. La dosis de 25 mg se administró en un comprimido de 25 mg. La exposición media a rilpivirine fue aproximadamente un 40 % mayor en TMC278HTX2002 que en TMC278-C213.

[b] Datos individuales cuando N = 2

NP = no procede

Tabla 10: Estimaciones farmacocinéticas de rilpivirine tras la administración de la pauta posológica oral diaria recomendada en pacientes pediátricos de ≥2 a <18 años (ensayo TMC278HTX2002)[a]

Farmacocinética de rilpivirine[b] Media ± SD Mediana (rango)	**12.5 mg una vez al día** ≥10 a <20 kg	**15 mg una vez al día** ≥20 a <25 kg	**25 mg una vez al día** ≥25 kg
N	2	5	18
AUC_{24h} (ng.h/ml)	4375, 5057 NA (4375-5057)	3541±949 3112 (2689-4947)	4195±1056 4016 (2732-6260)
C_{0h} (ng/ml)	151, 163 NA (151-163)	112±39.8 91.8 (73.7-172)	134±38.7 121 (78.9-220)

[a] Las dosis de 12.5 mg y 15 mg se administraron en 5 y 6 comprimidos dispersados de 2.5 mg, respectivamente. La dosis de 25 mg se administró en un comprimido de 25 mg. La exposición media a rilpivirine fue aproximadamente un 40 % mayor en TMC278HTX2002 que en TMC278-C213.

[b] Datos individuales cuando N = 2

NP = no procede

Insuficiencia renal

El análisis farmacocinético indicó que la exposición a rilpivirine 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 rilpivirine en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o en pacientes con nefropatía terminal es limitada o nula, y las concentraciones de rilpivirine 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 rilpivirine 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 rilpivirine 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 rilpivirine 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 rilpivirine 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)]*.

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

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

Interacciones farmacológicas

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

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

No es probable que EDURANT y EDURANT PED a las dosis recomendadas tengan un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a medicamentos metabolizados por 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 coadministración de otros fármacos sobre los valores de $C_{máx}$, AUC y $C_{mín}$ de rilpivirine se resumen en la Tabla 11 (efecto de otros fármacos sobre EDURANT). El efecto de la coadministración de EDURANT sobre los valores de $C_{máx}$, AUC y $C_{mín}$ de otros fármacos se resume en la Tabla 12 (efecto de EDURANT sobre otros fármacos). Para obtener información con respecto a las recomendaciones clínicas, *[consulte Interacciones Farmacológicas (7)]*.

Tabla 11: Interacciones farmacológicas: Parámetros farmacocinéticos de la rilpivirine en presencia de medicamentos coadministrados

Medicamento coadministrado	Dosis y frecuencia		N	Cociente medio de los parámetros farmacocinéticos de rilpivirine con/sin el medicamento coadministrado (IC del 90 %); sin efecto = 1.00		
	Medicamento coadministrado	Rilpivirine		$C_{máx.}$	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/N[t]RTI)						
Didanosine	cápsulas de liberación retardada de 400 mg tomadas 2 horas antes de rilpivirine una vez al día	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)
Tenofovir disoproxil fumarate	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						
Acetaminophen	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)
Atorvastatin	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)

Chlorzoxazone	500 mg dosis única tomada 2 horas después de rilpivirine	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)
Ethinylestradiol/Norethindrone	0.035 mg una vez al día/ 1 mg una vez al día	25 mg una vez al día	15	↔*	↔*	↔*
Famotidine	40 mg dosis única tomada 12 horas antes de rilpivirine	150 mg dosis única†	24	0.99 (0.84-1.16)	0.91 (0.78-1.07)	NA
Famotidine	40 mg dosis única tomada 2 horas antes de rilpivirine	150 mg dosis única†	23	0.15 (0.12-0.19)	0.24 (0.20-0.28)	NA
Famotidine	Dosis única de 40 mg tomada 4 horas después de rilpivirina	150 mg dosis única†	24	1.21 (1.06-1.39)	1.13 (1.01-1.27)	NA
Ketoconazole	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)
Methadone	60-100 mg una vez al día, dosis individualizada	25 mg una vez al día	12	↔*	↔*	↔*
Omeprazole	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)
Rifabutin	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)
Rifabutin	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 grupo de referencia para la comparación fue de 25 mg una vez al día de rilpivirine administrada sola)		
Rifampin	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)
Sildenafil	50 mg dosis única	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 = intervalo de confianza; N = cantidad máxima de sujetos con datos; NA = no disponible; ↑= aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambios

* Comparación basada en controles históricos

† Este estudio de interacción se ha realizado con una dosis superior a la dosis recomendada de EDURANT evaluando el efecto máximo sobre el medicamento administrado de manera conjunta.

Tabla 12: Interacciones farmacológicas: Parámetros farmacocinéticos de los medicamentos coadministrados en presencia de EDURANT

Medicamento coadministrado	Dosis y frecuencia		N	Razón media de los parámetros farmacocinéticos del medicamento coadministrado con/sin EDURANT (IC del 90 %); sin efecto = 1.00		
	Medicamento coadministrado	Rilpivirine		$C_{máx.}$	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/N[t]RTI)						
Didanosine	400 mg una vez al día cápsulas de liberación retardada tomadas 2 horas antes de rilpivirine	150 mg una vez al día†	13	0.96 (0.80-1.14)	1.12 (0.99-1.27)	NA
Tenofovir disoproxil fumarate	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						
Acetaminophen	500 mg dosis única	150 mg una vez al día†	16	0.97 (0.86-1.10)	0.91 (0.86-0.97)	NA
Atorvastatin	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-hydroxy-atorvastatin			16	1.58 (1.33-1.87)	1.39 (1.29-1.50)	1.32 (1.10-1.58)
4-hydroxy-atorvastatin			16	1.28 (1.15-1.43)	1.23 (1.13-1.33)	NA
Chlorzoxazone	500 mg dosis única tomada 2 horas después de rilpivirine	150 mg una vez al día†	16	0.98 (0.85-1.13)	1.03 (0.95-1.13)	NA
Digoxin	0.5 mg dosis única	25 mg una vez al día	22	1.06 (0.97-1.17)	0.98 (0.93-1.04)#	NA

Ethinylestradiol	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)
Norethindrone	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)
Ketoconazole	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(-) methadone	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(+) methadone			13	0.87 (0.78-0.97)	0.84 (0.74-0.96)	0.79 (0.67-0.92)
Metformin	850 mg dosis única	25 mg una vez al día	20	1.02 (0.95-1.10)	0.97 (0.90-1.06)^	NA
Omeprazole	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)	NA
Rifampin	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)	NA
25-desacetylrifampin			16	1.00 (0.87-1.15)	0.91 (0.77-1.07)	NA
Sildenafil	50 mg dosis única	75 mg una vez al día†	16	0.93 (0.80-1.08)	0.97 (0.87-1.08)	NA
N-desmethyl-sildenafil			16	0.90 (0.80-1.02)	0.92 (0.85-0.99)#	NA

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

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

$AUC_{(0\text{-último})}$

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

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

La rilpivirine es un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido de diarylpyrimidine (NNRTI) 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 (RT) del VIH-1. La rilpivirine no inhibe las ADN polimerasas en células humanas α, β y γ.

Actividad antiviral en cultivo celular

La rilpivirine 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 $VIH\text{-}1_{IIIB}$ de 0.73 nM (0.27 ng/ml). La rilpivirine demostró actividad limitada en cultivo celular contra el VIH-2 con una mediana de valor EC_{50} de 5220 nM (intervalo de 2510 a 10830 nM) (920 a 3970 ng/ml).

La rilpivirine 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 rilpivirine no fue antagónica cuando se combinó con los NNRTI efavirenz, etravirine o nevirapine; los N(t)RTI abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, estavudine, tenofovir o zidovudine; los PI amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir o tipranavir; el inhibidor de la fusión enfuvirtide; 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 rilpivirine en cultivo celular a partir de VIH-1 de tipo salvaje de diferentes orígenes y subtipos, así como VIH-1 resistente a NNRTI. Las sustituciones de aminoácidos observadas con frecuencia que surgieron y otorgaron una menor susceptibilidad fenotípica a rilpivirine 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 TMC278-C209 y TMC278-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 grupo de EDURANT tenían virus con genotípicos y/o resistencia fenotípica a rilpivirine en comparación con el 45 % (25/56) de los sujetos del análisis de resistencia en el grupo de efavirenz, que tenían genotípicos y/o resistencia fenotípica a efavirenz. Además, la resistencia genotípica y/o fenotípica a un fármaco de fondo (emtricitabine, lamivudine, tenofovir, abacavir o zidovudine) surgió en virus del 52 % (51/98) de los sujetos del análisis de resistencia en el grupo de rilpivirine, en comparación con el 23 % (13/56) en el grupo de efavirenz.

Las sustituciones NNRTI emergentes en el análisis de resistencia a la rilpivirine 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 rilpivirine de 2.6 a 621. La sustitución de E138K surgió con mayor frecuencia durante el tratamiento con rilpivirine, comúnmente en combinación con la sustitución de M184I. Las sustituciones asociadas a resistencia a emtricitabine y lamivudine M184I o V y sustituciones asociadas a resistencia a NRTI (K65R/N, A62V, D67N/G, K70E, Y115F, T215S/T, o K219E/R) surgió con más frecuencia en los sujetos del análisis de resistencia a rilpivirine en comparación con los sujetos del análisis de resistencia a efavirenz (consulte la Tabla 13).

Las sustituciones de resistencia a NNRTI y NRTI 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 NNRTI y 22 % (11/50) en

comparación con el 78 % (39/50) de sustituciones de resistencia a NRTI. Esta diferencia también se observó para las sustituciones individuales de resistencia a la emtricitabine/lamivudine 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 NNRTI y NRTI 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 NNRTI y el 28 % (14/50) en comparación con el 72 % (36/50) de las sustituciones de resistencia a los NRTI.

Tabla 13: 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

	TMC278-C209 y TMC278-C215 N = 1368	
	EDURANT + BR N = 686	**Efavirenz + BR 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 NNRTI†		
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
Sustituciones emergentes de NNRTI§		
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)

BR = 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 NNRTI y NRTI 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 rilpivirine.

Sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo

En el ensayo TMC278-C213 Cohorte 1, un ensayo de fase 2 abierto y de un solo grupo en pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales de ≥12 a menos de 18 años *[consulte Estudios clínicos (14.3)]*, se observaron sustituciones asociadas a resistencia a rilpivirine en el 62.5 % (5/8) de los pacientes con fracaso virológico y datos genotípicos posbasales a las 48 semanas; 4 de 5 presentaron una disminución ≥2.5 veces de la sensibilidad a

rilpivirine. Además, 4 de los 5 sujetos con sustituciones de resistencia a rilpivirine también tuvieron al menos 1 sustitución de resistencia aparecida durante el tratamiento por inhibidores de la transcriptasa inversa nucleos(t)ídicos.

En el ensayo TMC278-C213 Cohorte 2, un ensayo de fase 2 abierto y de un solo grupo en pacientes pediátricos de 6 a menos de 12 años infectados por el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales *[consulte Estudios clínicos (14.4)]*, el 83 % (5/6) de los pacientes con fracaso virológico (3 pacientes con fracaso a las ≤48 semanas y 3 pacientes con fracaso después de 48 semanas) presentaron sustituciones asociadas a resistencia a rilpivirine surgidas durante el tratamiento y 4 mostraron una menor sensibilidad a rilpivirine. Además, 4 de los fracasos virológicos también presentaron sustituciones de resistencia surgidas durante el tratamiento a inhibidores de la transcriptasa inversa nucleos(t)ídicos.

Las sustituciones aparecidas asociadas a resistencia a rilpivirine en los pacientes pediátricos son coherentes con las observadas en los adultos que no responden a un régimen que contiene rilpivirine (consulte la Tabla 13).

Resistencia cruzada

Virus mutante del NNRTI dirigido al sitio

Se ha observado resistencia cruzada entre los NNRTI. Las sustituciones individuales de NNRTI K101P, Y181I e Y181V otorgaron una susceptibilidad disminuida de 52, 15 y 12 veces a la rilpivirine, respectivamente. La combinación de E138K y M184I mostró una susceptibilidad reducida de 6.7 veces a rilpivirine en comparación con 2.8 veces de E138K solo. La sustitución de K103N no causó una reducción de la susceptibilidad a la rilpivirine por sí sola. Sin embargo, la combinación de K103N y L100I causó una susceptibilidad reducida a la rilpivirine 7 veces. Las combinaciones de 2 o 3 sustituciones asociadas a la resistencia a los NNRTI presentaron una menor susceptibilidad a la rilpivirine (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 rilpivirine: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I o M230L.

La resistencia cruzada a efavirenz, etravirine y/o nevirapine es probable tras el fracaso virológico y el desarrollo de resistencia a la rilpivirine. 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 rilpivirine con datos de resistencia post-iniciales tenían virus con susceptibilidad disminuida a rilpivirine (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 etravirine (cambio ≥3.2 veces) y el 62 % (n = 31/50) fueron resistentes a la nevirapine (cambio ≥6 veces).

En el grupo de efavirenz, 3 de los 21 (14 %) virus de los sujetos del análisis de resistencia a efavirenz eran resistentes a etravirine y rilpivirine, y el 95 % (n = 20/21) eran resistentes a nevirapine. Los virus de los sujetos que experimentaron un fracaso virológico con EDURANT desarrollaron más sustituciones asociadas a la resistencia a los INNRT, lo que les otorgó más resistencia cruzada a la clase de los INNRT y tuvieron una mayor probabilidad de resistencia cruzada a todos los INNRT de la clase en comparación con los virus de los sujetos que fracasaron con efavirenz.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis y mutagénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de dos años en ratones y ratas con rilpivirine. En ratas, no hubo neoplasias relacionadas con el fármaco con exposiciones 3 veces mayores que las observadas en seres humanos (12 años de edad y mayores, con un peso de al menos 32 kg) y ≥1.4 veces con respecto a las exposiciones previstas en niños (de 2 a menos de 12 años de edad, con un peso de al menos 14 kg) con la dosis diaria recomendada. En ratones, rilpivirine fue positiva para neoplasias hepatocelulares tanto en machos como en hembras. Los hallazgos hepatocelulares observados en ratones pueden ser específicos de roedores. Con la dosis más baja evaluada en el estudio de carcinogenicidad en ratones, la exposición sistémica a rilpivirine fue 21 veces la observada en seres humanos (12 años de edad en adelante y con un peso de al menos 32 kg) y ≥12 veces con respecto a las exposiciones previstas en niños (de 2 a menos de 12 años de edad, con un peso de al menos 14 kg) con la dosis diaria recomendada.

La rilpivirine 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 rilpivirine, no se observaron efectos sobre la fertilidad con exposiciones a rilpivirine (AUC) mayores de 36 veces (hombres) y 40 veces (mujeres) la exposición en humanos (de 12 años en adelante y con un peso de al menos 32 kg) a la dosis diaria recomendada de 25 mg.

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 N(t)RTI y la ausencia de sustituciones específicas asociadas con la resistencia a los NNRTI (RAS). Los ensayos de fase 3 fueron idénticos en diseño,

aparte del régimen de base (BR). En el ensayo TMC278-C209, el BR se fijó a los N(t)RTI tenofovir disoproxil fumarate más emtricitabine. En el ensayo TMC278-C215, el BR constaba de 2 N(t)RTI seleccionados por el investigador: tenofovir disoproxil fumarate más emtricitabine o zidovudine más lamivudine o abacavir más lamivudine. 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 N(t)RTI BR.

En el análisis conjunto de los ensayos TMC278-C209 y TMC278-C215, los datos demográficos y las características iniciales estaban equilibrados entre el grupo de EDURANT y el grupo de efavirenz. En la Tabla 14 se muestran algunas características demográficas e iniciales de la enfermedad de los sujetos de los grupos de EDURANT y efavirenz.

Tabla 14: Características demográficas e iniciales y de la enfermedad 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 + BR N = 686	**Efavirenz + BR 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 las enfermedades iniciales		
ARN plasmático del VIH-1 inicial medio (rango), log_{10} copias/ml	5.0 (2-7)	5.0 (3-7)
Porcentaje de pacientes con carga viral plasmática inicial:		
≤100,000	54 %	48 %
>100,000 a ≤500,000	36 %	40 %
>500,000	10 %	12 %
Media 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:		
tenofovir disoproxil fumarate más emtricitabine	80 %	80 %
zidovudine más lamivudine	15 %	15 %
abacavir más lamivudine	5 %	5 %

BR = 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 15. 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 15: Resultado virológico del tratamiento aleatorio de los estudios TMC278-C209 y TMC278-C215 (datos agrupados) en la semana 96

	EDURANT + BR N = 686	**Efavirenz + BR 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		
Estudio suspendido por un evento adverso o fallecimiento‡	4 %	8 %
Estudio suspendido por otras razones y último ARN del VIH-1 disponible <50 copias/ml (o faltante)§	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/mm^3)		
<200	68 %	74 %
≥200	81 %	77 %
ARN del VIH-1 ≥50 copias/ml† por recuento de células CD4+ (células/mm^3)		
<200	27 %	10 %
≥200	10 %	9 %

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

* IC = la 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/mm^3 para sujetos tratados con EDURANT y 219 células/mm^3 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 BR en ambas partes del estudio. El BR consistió en 2 N(t)RTI seleccionados por el investigador: zidovudine más lamivudine o tenofovir disoproxil fumarate más emtricitabine.

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 ≥5000 copias/ml, que habían recibido previamente ≤2 semanas de tratamiento con un N(t)RTI o un inhibidor de la proteasa, que no habían utilizado anteriormente NNRTI y que fueron sometidos a una prueba de susceptibilidad a los N(t)RTI y a la ausencia de SRA específicos de los NNRTI.

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/mm^3 en sujetos que recibieron EDURANT 25 mg y 160 células/mm^3 en sujetos que recibieron efavirenz.

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 tratamiento inicial oral y en pacientes que no recibieron las inyecciones planificadas con CABENUVA (suspensión inyectable de liberación prolongada de cabotegravir; suspensión inyectable de liberación prolongada de rilpivirine) se evaluó en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, de fase 3, controlados activos, de grupos paralelos, abiertos, de no inferioridad (Ensayo 201584: FLAIR [NCT02938520], Ensayo 201585: ATLAS [NCT2951052]), y 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 completa de prescripción de VOCABRIA y CABENUVA para obtener información adicional.

14.3 Sujetos pediátricos sin tratamiento previo (≥12 a menos de 18 años)

La farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de EDURANT 25 mg una vez al día, en combinación con un régimen de base (BR) seleccionado por el investigador que contiene dos NRTI, se evaluó en el ensayo TMC278-C213 Cohorte 1, 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 56 % eran mujeres, el 89 % de raza negra y el 11 % 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/mm^3 (rango: 123 a 983 células/mm^3).

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 % (6/28), frente al 38 % (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/mm^3.

14.4 Sujetos pediátricos sin tratamiento previo (2 a menos de 12 años)

La farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de EDURANT y EDURANT PED en dosis ajustadas por peso de 25, 15 y 12.5 mg una vez al día, en combinación con un BR seleccionado por el investigador que contiene dos NRTI, se evaluó en el ensayo TMC278-C213 Cohorte 2, 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 6 y 12 años que pesaban al menos 17 kg. El análisis de la semana 48 incluyó a 18 sujetos, 17 (94 %) sujetos completaron el período de tratamiento de 48 semanas y 1 (6 %) sujeto se retiró prematuramente del estudio por alcanzar un criterio de valoración virológico. Los 18 sujetos tenían una mediana de edad de 9 años (intervalo de 6 a 11 años) y la mediana de peso al inicio era de 25 kg (rango de 17 a 51 kg). El 89 % eran de raza negra y el 39 %, mujeres. La mediana de la carga viral plasmática basal era de 55,400 (intervalo, 567-149,000) copias/ml y la mediana del recuento basal absoluto de linfocitos CD4+, de 432.5 (intervalo, 12-2,068) células/µl.

El número de sujetos con ARN del VIH-1 <50 copias/ml en la semana 48 fue de 13/18 (72 %), mientras que 3/18 (17 %) sujetos presentaron un ARN del VIH ≥50 copias/ml en la semana 48 *[consulte Microbiología (12.4)]*. Dos de los 18 (11 %) participantes del grupo de peso de dosis de 15 mg una vez al día (20 a ≤25 kg) no disponían de datos sobre la carga viral en la semana 48, pero permanecieron en el estudio. La carga viral de estos 2 sujetos fue <50 copias/ml después de la semana 48. El aumento medio (EE) de los linfocitos CD4+ con respecto al inicio fue de 215.9 (62.42) células/µl en la semana 48.

La seguridad y la eficacia de EDURANT y EDURANT PED en pacientes pediátricos de 2 a menos de 6 años no tratados previamente están respaldadas por datos procedentes de estudios adecuados y bien controlados de EDURANT en adultos, con datos adicionales de farmacocinética poblacional

en pacientes adultos y pediátricos de 6 años de edad en adelante *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.4) y Farmacología clínica (12.3)]*.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

EDURANT comprimidos

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

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

Almacene los comprimidos de EDURANT en el envase original para protegerlos de la luz. Guarde los comprimidos de EDURANT a una temperatura entre 20° y 25 ºC (68° a 77 ºF), con variaciones permitidas de 15 ºC a 30 ºC (59 ºF a 86 ºF) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP].

EDURANT PED comprimidos para suspensión oral

EDURANT® PED (rilpivirine) 2.5 mg comprimidos para suspensión oral se suministra en comprimidos redondos de 6.5 mm, de color blanco o casi blanco, con la inscripción "TMC" grabada en una cara y "PED" en la otra. Cada comprimido para suspensión oral contiene 2.75 mg de rilpivirine hydrochloride, equivalente a 2.5 mg de rilpivirine.

EDURANT PED 2.5 mg comprimidos para suspensión oral se envasa en un blíster con película de aluminio en frío con desecante integrado y una lámina de cierre desprendible de aluminio. Cada blíster contiene 10 comprimidos y hay 9 blísteres por caja (NDC 59676-280-90).

Conserve los comprimidos de EDURANT PED para suspensión oral en el envase original para protegerlos de la luz y la humedad. Almacene a una temperatura de entre 20 ºC y 25 ºC (68 ºF y 77 ºF); se permiten oscilaciones de 15 ºC a 30 ºC (59 ºF a 86 ºF) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP].

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

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

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 un sarpullido. Indique a los pacientes que dejen de tomar inmediatamente EDURANT o EDURANT PED y busquen atención médica si desarrollan un sarpullido asociado a cualquiera de los siguientes síntomas, ya que puede ser un signo de reacciones más graves como hipersensibilidad severa por 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 un sarpullido grave, se los controlará minuciosamente, 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 o EDURANT PED, 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 o EDURANT PED 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 con otros medicamentos (7)]*.

Para los pacientes que reciben rifabutin de forma concomitante, la dosis de EDURANT debe aumentarse a 50 mg una vez al día, tomado con una comida. Cuando se interrumpe la coadministración de rifabutin, la dosis de EDURANT debe reducirse a 25 mg una vez al día, tomado con una comida *[consulte Posología y forma de administración (2.7)]*.

Síndrome de reconstitución inmunitaria

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 o EDURANT PED *[consulte Advertencias y precauciones (5.5)]*.

Los comprimidos de EDURANT y los comprimidos de EDURANT PED para suspensión oral no son sustituibles

Advierta a los pacientes de que EDURANT y EDURANT PED tienen perfiles farmacocinéticos diferentes y no son sustituibles en términos de miligramos por miligramos. Informe a los pacientes o a sus profesionales sanitarios de que los pacientes que cambien de EDURANT en comprimidos para perfusión por EDURANT en comprimidos deben ajustar la dosis *[consulte Posología y forma de administración (2.1, 2.3) y Advertencias y precauciones (5.6)]*.

Para evitar errores de dosificación debido al uso de una formulación incorrecta de EDURANT, se recomienda encarecidamente a los pacientes y cuidadores que inspeccionen visualmente los comprimidos para verificar la formulación correcta cada vez que se extienda la receta *[consulte Posología y forma de administración (2), Advertencias y precauciones (5.6) y Presentación/conservación y manipulación (16)]*.

Instrucciones de administración

Aconseje a los pacientes que tomen EDURANT o EDURANT PED con una comida una vez al día según lo prescrito. Una bebida proteica o un yogur por sí solos no sustituyen a una comida *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*. EDURANT y EDURANT PED siempre se debe utilizar en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. Informe a los pacientes que no deben modificar la dosis de EDURANT o EDURANT PED, o suspender el tratamiento con este sin consultar al médico.

Informe a los pacientes y cuidadores de que los comprimidos de EDURANT PED para suspensión oral deben dispersarse en el agua potable y no deben triturarse, masticarse ni tragarse enteros *[consulte Posología y forma de administración (2.4)]*.

Si el paciente omite una dosis de EDURANT o EDURANT PED dentro de las 12 horas siguientes a la hora en que normalmente la toma, aconséjele que tome EDURANT o EDURANT PED con una comida tan pronto como sea posible y luego tome la siguiente dosis de EDURANT o EDURANT PED a la hora programada. Si un paciente omite una dosis de EDURANT o EDURANT PED 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 o EDURANT PED por vez.

Registro de embarazos

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

Lactancia

Informe a las pacientes con infección por VIH-1 que los siguientes son posibles riesgos de la lactancia materna: (1) transmisión del VIH-1 (en bebés sin VIH-1), (2) desarrollo de resistencia viral (en bebés con VIH-1) y (3) reacciones adversas graves en un lactante similares a las observadas en adultos *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)]*.

Fabricado para:
Janssen Products, LP
Horsham, PA 19044, EE. UU.

Para información de patentes: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2011, 2024

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

EDURANT® (ee dur ant)
(rilpivirine)
comprimidos para uso oral

EDURANT® PED (ee dur ant ped)
(rilpivirine)
comprimidos para suspensión oral

¿Qué son EDURANT y EDURANT PED?

- EDURANT y EDURANT PED son medicamentos recetados que se utilizan con otros medicamentos para tratar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en personas mayores de 2 años y que pesan al menos 31 libras o 14 kg que:
  - **nunca** antes habían tomado medicamentos para el VIH-1, **y**
  - tienen una cantidad de VIH-1 en la sangre (esto se denomina “carga viral”) que no supera las 100,000 copias/ml.
- EDURANT también se utiliza con VOCABRIA oral (cabotegravir) para el tratamiento a corto plazo de la infección por VIH-1 en personas mayores de 12 años y que pesan al menos 77 lb (35 kg) cuando su proveedor de atención médica determina que cumplen con ciertos requisitos.

El VIH-1 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 o EDURANT PED es seguro y eficaz en niños menores de 2 años o que pesan menos de 31 lb (14 kg).

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

- carbamazepine
- oxcarbazepine
- phenobarbital
- phenytoin
- rifampin
- rifapentine
- dexamethasone (más de un tratamiento de dosis única)
- Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)*
- esomeprazole
- lansoprazole
- omeprazole
- pantoprazole
- rabeprazole

Antes de tomar EDURANT o EDURANT PED, informe a su proveedor de atención médica de todas sus enfermedades, incluso si:

- ha tenido alguna vez un sarpullido en la piel grave o una reacción alérgica a medicamentos que contienen rilpivirine.
- tiene o ha tenido problemas hepáticos, incluida la infección por 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 o EDURANT PED podría dañar al bebé por nacer. Informe a su proveedor de atención médica si queda embarazada durante el tratamiento con EDURANT o EDURANT PED.
    - **Registro de embarazos:** Existe un registro de embarazos para las mujeres que reciben EDURANT durante el embarazo. El objetivo del registro es recolectar información sobre la salud de la madre y el bebé. Consulte con su proveedor de atención médica acerca de cómo puede participar en este registro.
- está amamantando o tiene previsto hacerlo. EDURANT o EDURANT PED puede pasar a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre los siguientes riesgos de la lactancia materna durante el tratamiento con EDURANT o EDURANT PED:
    - El virus VIH-1 puede transmitirse al bebé si este no tiene VHI-1.
    - El virus VIH-1 puede ser más difícil de tratar si su bebé tiene VIH-1.
    - Su bebé puede sufrir efectos secundarios de EDURANT o EDURANT PED.

Informe al proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Algunos medicamentos interactúan con EDURANT o EDURANT PED. Guarde una lista de sus medicamentos para mostrársela a su proveedor de atención médica y a su farmacéutico cuando adquiera un nuevo medicamento.

- Puede pedir a su proveedor de atención médica o al farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con EDURANT o EDURANT PED.
- **No comience a tomar un nuevo medicamento sin informarle al proveedor de atención médica.** Su proveedor de atención médica puede decirle si es seguro tomar EDURANT o EDURANT PED con otros medicamentos.

¿Cómo debo tomar EDURANT o EDURANT PED?

Consulte las "Instrucciones de uso" para obtener instrucciones detalladas sobre cómo preparar y administrar una dosis de EDURANT PED comprimidos para suspensión oral.

- Tome EDURANT o EDURANT PED exactamente como se lo indica su proveedor de atención médica.
- **Tome EDURANT o EDURANT PED 1 vez al día con una comida.** Una bebida proteica o yogurt solo no reemplaza una comida.
- EDURANT o EDURANT PED debe utilizarse con otros medicamentos contra el VIH-1.
- No cambie la dosis ni deje de tomar EDURANT o EDURANT PED sin consultar antes con su proveedor de atención médica.
- Continúe bajo el control de su proveedor de atención médica durante el tratamiento con EDURANT o EDURANT PED.
- **Los comprimidos de EDURANT PED para suspensión oral suministrados en un blíster no son iguales que los comprimidos de EDURANT suministrados en frasco y no pueden sustituirse entre sí.** Póngase en contacto con su farmacéutico o proveedor de atención médica si no ha recibido la dosis correcta. El proveedor de atención médica de su hijo le recetará EDURANT o EDURANT PED en función del peso de su hijo.
- Los comprimidos de EDURANT PED para suspensión oral deben dispersarse en agua potable. **No** triture, mastique ni trague enteros los comprimidos de EDURANT PED para suspensión oral.
- Si toma un antagonista de los receptores H_2 (como famotidine, cimetidine, nizatidine o ranitidine), debe tomar estos medicamentos al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de tomar EDURANT o EDURANT PED.
- 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 o EDURANT PED.
- **No** omita una dosis de EDURANT o EDURANT PED.
- Si se olvida de tomar una dosis de EDURAN o EDURANT PED dentro de las 12 horas siguientes a la hora en que suele tomarlo, tome su dosis de EDURANT o EDURANT PED con una comida lo antes posible. A continuación, tome su siguiente dosis de EDURANT o EDURANT PED a la hora habitual. Si se olvida de tomar una dosis de EDURANT o EDURANT PED con más de 12 horas de diferencia respecto a la hora habitual, espere y tome la siguiente dosis de EDURANT o EDURANT PED a la hora habitual.
- **No** tome más de la dosis prescrita para compensar una dosis omitida ni tome menos de la dosis recetada.
- Si toma demasiado EDURANT o EDURANT PED, llame a su proveedor de atención médica o acuda inmediatamente a la sala de emergencias del hospital más cercano.
- Cuando su suministro de EDURANT o EDURANT PED empiece a agotarse, obtenga más de su proveedor de atención médica o de su farmacia. Es importante no quedarse sin EDURANT o EDURANT PED. 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 indica el uso de EDURANT con VOCABRIA oral (cabotegravir):
  - Tome EDURANT y VOCABRIA oral (cabotegravir) 1 vez al día aproximadamente a la misma hora todos los días 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 rilpivirine) 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 o EDURANT PED?

EDURANT o EDURANT PED 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 o EDURANT PED. En algunos casos, el sarpullido y la reacción alérgica pueden requerir tratamiento en un hospital.
  Deje de tomar EDURANT o EDURANT PED y busque ayuda médica de inmediato si presenta sarpullido con alguno de los siguientes signos o síntomas:
  - fiebre
  - cansancio
  - dificultad para respirar o para tragar
  - ampollas cutáneas
  - inflamación de la cara, 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 inflamación de los ojos (conjuntivitis)
- **Problemas 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 o EDURANT PED. 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 o EDURANT PED. **Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas de problemas hepáticos:**
  - la piel o la parte blanca de los ojos se pone amarilla (ictericia)
  - heces (movimientos del intestino) de color pálido
  - dolor, molestia 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
  - tiene sensación de ansiedad o inquietud
  - piensa en hacerse daño (tiene pensamientos suicidas) o ha tratado de hacerse daño
- **Pueden ocurrir cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunitaria)** cuando comienza 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 medicamentos contra el VIH-1.

Los efectos secundarios más comunes de EDURANT o EDURANT PED incluyen depresión, dolor de cabeza, dificultad para dormir (insomnio) y sarpullido.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de EDURANT o EDURANT PED.
Llame al médico para pedir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar EDURANT o EDURANT PED?

- Almacene EDURANT o EDURANT PED a temperatura ambiente entre 68 °F a 77 °F (20 °C a 25° C).
- Almacene los comprimidos de EDURANT en su envase original para protegerlos de la luz.
- Conserve los comprimidos de EDURANT PED en su envase original para protegerlos de la luz y la humedad.

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

Información general sobre el uso seguro y efectivo de EDURANT y EDURANT PED.

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 o EDURANT PED para una afección para la que no fue recetado. No administre EDURANT o EDURANT PED a otras personas, aunque tengan la misma afección que usted. Este medicamento puede hacerles daño.

Puede solicitarle a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre EDURANT o EDURANT PED redactada especialmente para profesionales de atención médica.

¿Cuáles son los componentes de EDURANT y EDURANT PED?

Componente activo: rilpivirine.

Componentes inactivos:

EDURANT 25 mg comprimidos: croscarmelosa sódica, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, 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.

EDURANT PED 2.5 mg comprimidos para suspensión oral: croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, manitol, celulosa microcristalina, polisorbato 20, povidona K30, laurilsulfato sódico y estearil fumarato sódico.

Fabricado para: Janssen Products, LP, Horsham PA 19044, USA

Para información de patentes: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2011, 2024

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: 11/2024

INSTRUCCIONES DE USO
EDURANT® PED (ee dur ant ped)
(rilpivirine)
comprimidos para suspensión oral

Estas instrucciones de uso contienen información sobre cómo preparar y administrar EDURANT PED. Lea estas instrucciones de uso antes de que su hijo empiece a tomar EDURANT PED por primera vez y cada vez que renueve la receta. Es posible que este material contenga información nueva. Esta información no reemplaza la conversación con su proveedor de atención médica acerca de la enfermedad o el tratamiento de su hijo.

Información importante que debe conocer antes de administrar EDURANT PED:

- Tome EDURANT PED exactamente como se lo indica su proveedor de atención médica.
- **Los comprimidos de EDURANT PED para suspensión oral se presentan envasados en un blíster. Cada vez que reciba la receta de su hijo, compruebe que ha recibido los comprimidos de EDURANT PED.**
- **Los comprimidos de EDURANT PED para suspensión oral suministrados en un blíster no son iguales que los comprimidos de EDURANT suministrados en frasco y no pueden sustituirse entre sí.** Póngase en contacto con su farmacéutico o proveedor de atención médica si no ha recibido la dosis correcta.
- El médico de su hijo le indicará cuántos comprimidos de EDURANT PED necesitará para la dosis de su hijo en función de su peso.
- Se debe tomar EDURANT PED 1 vez al día. Los comprimidos de **EDURANT PED deben dispersarse en el agua potable y tomarse con una comida**.
- **No** triture, mastique ni trague enteros los comprimidos de EDURANT PED para suspensión oral.

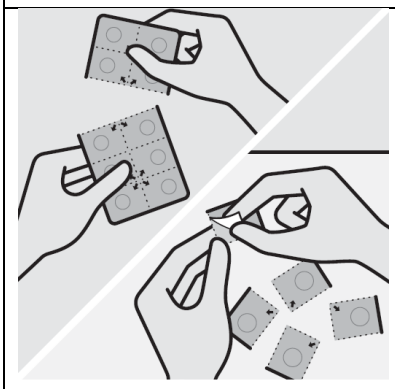
Materiales necesarios para preparar y administrar EDURANT PED:

- EDURANT PED comprimidos

(no incluido con EDURANT PED):

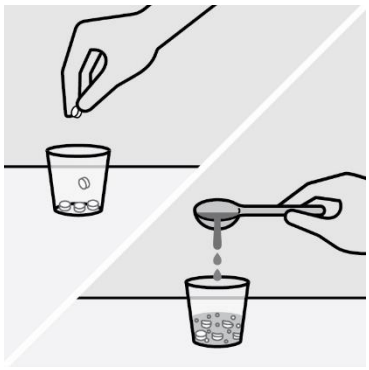
- un vaso pequeño limpio y vacío
- una cucharita
- agua potable a temperatura ambiente

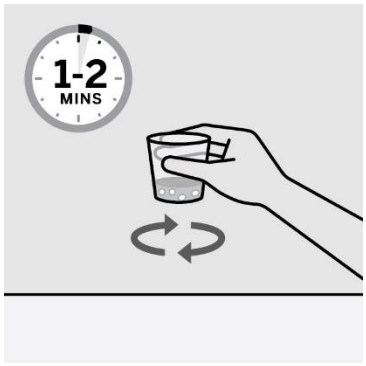
Paso 1: Preparación de EDURANT PED



- Cuente el número de comprimidos que necesita para la dosis prescrita y separe cada unidad del envase blíster por la línea de puntos.
- Para cada unidad, retire el papel de aluminio suavemente en la dirección de la flecha para extraer el comprimido.
- **No** saque los comprimidos de la lámina, ya que pueden romperse.

Paso 2: Coloque los comprimidos en un vaso pequeño.





- Coloque con cuidado los comprimidos en un vaso pequeño. **No** triture los comprimidos.
- Añada 5 ml (1 cucharadita) de agua potable a temperatura ambiente al vaso.
- Mezcle el contenido del vaso con cuidado durante 1 a 2 minutos para dispersar los comprimidos. La mezcla empezará a verse turbia.

Si derrama una parte del medicamento, límpiela. Deseche el resto del medicamento preparado y haga una nueva dosis.

Debe administrar el medicamento preparado inmediatamente. Si no administra el medicamento preparado inmediatamente, deseche la mezcla y prepare una nueva dosis del medicamento.

Paso 3: Administre EDURANT PED

- Administre todo el medicamento preparado de inmediato **o** añada otros 5 ml (1 cucharadita) de agua potable, leche, jugo de naranja o compota de manzana para ayudar a tomar el medicamento. Mezcle el contenido y administre todo el medicamento de inmediato. Se puede utilizar una cuchara para administrar el medicamento preparado si es necesario.
- Asegúrese de que se tome toda la dosis y de que no quede nada de medicamento en el vaso. Si queda medicamento en el vaso, añada otros 5 ml (1 cucharadita) de agua potable, leche, jugo de naranja o compota de manzana. Mezcle el contenido y administre todo el medicamento preparado de inmediato.

Paso 4: Limpie los elementos de dosificación

- Lave bien el vaso y la cucharita con agua, y asegúrese de que estén limpios y secos antes de preparar la siguiente dosis diaria.

¿Cómo debo almacenar EDURANT PED?

- Almacene EDURANT PED a temperatura ambiente entre 68 °F a 77 °F (20 °C a 25° C).
- Conserve los comprimidos de EDURANT PED en su envase original para protegerlos de la luz y la humedad.

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

Fabricado para: Janssen Products, LP, Horsham PA 19044, USA
Para información de patentes: www.janssenpatents.com
© Johnson & Johnson and its affiliates 2011, 2024

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

Estas Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. Revisado: 11/2024