

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EDURANT 25 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

### Excipiente con efecto conocido

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

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

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

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

EDURANT, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en pacientes a partir de 12 años de edad con una carga viral  $\leq 100.000$  copias/ml que no han recibido tratamiento antirretroviral previamente (*naïve*).

Se debe usar una prueba de resistencias genotípicas como guía para la utilización de EDURANT (ver secciones 4.4 y 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

#### Posología

La dosis recomendada de EDURANT es de un comprimido de 25 mg una vez al día. EDURANT **se debe tomar con una comida** (ver sección 5.2).

#### *Ajuste de dosis*

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

#### *Dosis omitidas*

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

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

### Poblaciones especiales

#### *Población de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de EDURANT en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

#### *Embarazo*

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

### Forma de administración

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

## **4.3 Contraindicaciones**

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

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

- los antiepilépticos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína

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

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Fracaso virológico y desarrollo de resistencia

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

En el análisis conjunto de eficacia de los ensayos Fase III en adultos a las 96 semanas, los pacientes tratados con rilpivirina que presentaban al inicio del estudio una carga viral > 100.000 copias/ml tuvieron un mayor riesgo de fracaso virológico (18,2% con rilpivirina frente a 7,9% con efavirenz) en comparación con los pacientes que partían de una carga viral basal ≤ 100.000 copias/ml (5,7% con rilpivirina frente a 3,6% del brazo de efavirenz). El mayor riesgo de fracaso virológico en los pacientes del brazo de rilpivirina fue observado en las primeras 48 semanas de estos ensayos (ver sección 5.1). Los pacientes con una carga viral basal > 100.000 copias/ml que experimentaron fracaso virológico mostraron una frecuencia más elevada de aparición de resistencias a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN). El desarrollo de resistencia asociada a lamivudina/emtricitabina fue mayor en los pacientes que fracasaron virológicamente a rilpivirina que en los que fracasaron virológicamente a efavirenz (ver sección 5.1).

Los resultados del ensayo TMC278-C213 en adolescentes (de 12 a 18 años de edad) en general estuvieron en línea con estos datos (para más información ver sección 5.1).

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

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

##### Efectos cardiovasculares

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

##### Síndrome de reactivación inmune

En los pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y provocar trastornos clínicos graves o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar tratamiento cuando sea necesario.

También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el contexto de una reactivación inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta la

aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.8).

#### *Embarazo*

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

#### Información importante sobre algunos componentes de EDURANT

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Medicamentos que afectan a la exposición de rilpivirina

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

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

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

#### Medicamentos afectados por el uso de rilpivirina

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

Rilpivirina inhibe la glicoproteína-P *in vitro* (IC<sub>50</sub> es 9,2 µM). En un ensayo clínico, se observó que rilpivirina no afectó significativamente en la farmacocinética de digoxina. Sin embargo, no se puede descartar completamente la posibilidad de que rilpivirina pueda aumentar la exposición a otros medicamentos que son transportados por la glicoproteína-P que sean más sensibles a la inhibición de la glicoproteína-P intestinal, como por ejemplo, dabigatrán etexilato.

Rilpivirina, *in vitro*, es un inhibidor del transportador MATE-2K con un IC<sub>50</sub> < de 2,7 nM. Se desconocen actualmente las implicaciones de este resultado.

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

#### *Tabla de interacciones*

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

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

<b>Tabla 1: INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS</b>		
<b>Medicamentos por áreas terapéuticas</b>	<b>Interacción Cambio en la media geométrica (%)</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración conjunta</b>
<b>ANTI-INFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirales</b>		
<i>ITIAN/ITIAN[t] (VIH)</i>		
Didanosina* <sup>#</sup> 400 mg una vez al día	AUC de didanosina ↑ 12% C <sub>min</sub> de didanosina NP C <sub>max</sub> de didanosina ↔ AUC de rilpivirina ↔ C <sub>min</sub> de rilpivirina ↔ C <sub>max</sub> de rilpivirina ↔	No es necesario ajustar la dosis. Didanosina se debe administrar como mínimo dos horas antes o al menos cuatro horas después de rilpivirina.
Tenofovir disoproxil * <sup>#</sup> 245 mg una vez al día	AUC de tenofovir ↑ 23% C <sub>min</sub> de tenofovir ↑ 24% C <sub>max</sub> de tenofovir ↑ 19% AUC de rilpivirina ↔ C <sub>min</sub> de rilpivirina ↔ C <sub>max</sub> de rilpivirina ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Otros ITIAN (abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina y zidovudina)	No se han estudiado. No se espera que haya interacciones medicamentosas clínicamente relevantes.	No es necesario ajustar la dosis.
<i>ITINAN (VIH)</i>		
ITINAN (delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina)	No se han estudiado.	No se recomienda administrar rilpivirina junto con otros ITINAN.
<i>IP (VIH) – potenciados con ritonavir a dosis bajas</i>		
Darunavir/ritonavir* <sup>#</sup> 800/100 mg una vez al día	AUC de darunavir ↔ C <sub>min</sub> de darunavir ↓ 11% C <sub>max</sub> de darunavir ↔ AUC de rilpivirina ↑ 130% C <sub>min</sub> de rilpivirina ↑ 178% C <sub>max</sub> de rilpivirina ↑ 79%  (inhibición de las enzimas del CYP3A)	El uso concomitante de rilpivirina con IP potenciados con ritonavir provoca un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, aunque no es necesario ajustar la dosis.
Lopinavir/ritonavir (cápsula de gelatina blanda)* <sup>#</sup> 400/100 mg dos veces al día	AUC de lopinavir ↔ C <sub>min</sub> de lopinavir ↓ 11% C <sub>max</sub> de lopinavir ↔ AUC de rilpivirina ↑ 52% C <sub>min</sub> de rilpivirina ↑ 74% C <sub>max</sub> de rilpivirina ↑ 29%  (inhibición de las enzimas del CYP3A)	
Otros IP potenciados (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	No se han estudiado.	
<i>IP (VIH) – sin potenciar con ritonavir a dosis bajas</i>		
IP no potenciados (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	No se han estudiado. Es de esperar un aumento en la exposición de rilpivirina.  (inhibición de las enzimas del CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis.
<i>Antagonistas de CCR5</i>		
Maraviroc	No se ha estudiado. No se espera que haya una interacción medicamentosa clínicamente relevante.	No es necesario ajustar la dosis.

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

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



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

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

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

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

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

### Medicamentos que prolongan el intervalo QT

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

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Una cantidad moderada de datos en mujeres embarazadas (entre 300-1.000 resultados en embarazo) no han mostrado malformaciones o toxicidad en el feto/neonatal asociadas a rilpivirina (ver las secciones 4.4, 5.1 y 5.2). Durante el embarazo, se observaron exposiciones inferiores de rilpivirina, por lo tanto, se debe monitorizar la carga viral continuamente.

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

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

### Lactancia

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

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

### Fertilidad

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

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Durante el programa de desarrollo clínico (1.368 pacientes que participaron en los ensayos Fase III controlados TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE)), el 55,7% de los sujetos experimentaron al menos una reacción adversa a la medicación (ver sección 5.1). Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 2\%$ ) y de al menos intensidad moderada fueron depresión (4,1%), cefalea (3,5%), insomnio (3,5%), exantema (2,3%), y dolor abdominal (2,0%). Las RAMs más frecuentes y graves relacionadas con el tratamiento fueron notificadas en 7 (1,0%) de los pacientes que recibían rilpivirina. La mediana de duración de la exposición fue de 104,3 semanas en los pacientes del brazo de rilpivirina y de 104,1 semanas en los pacientes del brazo de efavirenz. La mayoría de las RAM ocurrieron durante las primeras 48 semanas de tratamiento.

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

## Tabla resumen de reacciones adversas

Las RAM notificadas en pacientes adultos tratados con rilpivirina se resumen en la Tabla 2. Las reacciones adversas a medicamentos se enumeran mediante la clasificación de órganos y sistemas (COS) y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada categoría de frecuencia, las RAM se presentan en orden decreciente de frecuencia.

<b>Tabla 2: RAM notificadas en pacientes adultos naïve infectados por el VIH-1 tratados con Rilpivirina (análisis conjunto a las 96 semanas de los ensayos Fase III ECHO y THRIVE) N=686</b>		
<b>Clasificación de órgano y sistemas (COS)</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>	<b>RAM (Rilpivirina + TRATAMIENTO DE BASE)</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	frecuentes	disminución del recuento de leucocitos descenso de hemoglobina disminución del recuento de plaquetas
Trastornos del sistema inmunológico	poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes	elevación del colesterol total (en ayunas) elevación del colesterol LDL (en ayunas)
	frecuentes	disminución del apetito hipertrigliceridemia (en ayunas)
Trastornos psiquiátricos	muy frecuentes	insomnio
	frecuentes	sueños anormales depresión trastornos del sueño estado anímico deprimido
Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes	cefalea mareos
	frecuentes	somnolencia
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes	náuseas aumento de amilasa pancreática
	frecuentes	dolor abdominal vómitos aumento de la lipasa molestias abdominales sequedad de boca
Trastornos hepatobiliares	muy frecuentes	elevación de las transaminasas
	frecuentes	elevación de la bilirrubina
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes	exantema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuentes	cansancio

TB = tratamiento de base

N = número de pacientes

### *Alteraciones analíticas*

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

### Descripción de las reacciones adversas descritas

#### *Síndrome de reactivación inmune*

En pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales. También se han notificado trastornos autoinmunes

(como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

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

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

La mayoría de las Reacciones Adversas a Medicamentos fueron de grado 1 o 2. Las Reacciones Adversas a Medicamentos más frecuentes (todos los grados, mayor que o igual a 10%) fueron cefalea (19,4%), depresión (19,4%), somnolencia (13,9%), y náuseas (11,1%). No se notificaron alteraciones en los parámetros de laboratorio de grado 3-4 para AST/ALT ni Reacciones Adversas a Medicamentos de grado 3-4 por aumento de transaminasas.

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

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de rilpivirina en niños y adolescentes menores de 12 años. No hay datos disponibles.

#### Otras poblaciones especiales

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

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## **4.9 Sobredosis**

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido, código ATC: J05AG05.

#### Mecanismo de acción

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

#### Actividad antiviral *in vitro*

Rilpivirina mostró actividad frente a muestras de laboratorio de cepas salvajes (*wild-type*) del VIH-1 en una línea de linfocitos T plenamente infectada con una mediana de  $CE_{50}$  para el VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Aunque rilpivirina mostró una actividad *in vitro* limitada frente al VIH-2 con valores de  $CE_{50}$  comprendidos entre 2.510 y 10.830 nM (920 a 3.970 ng/ml), no se recomienda el tratamiento de la infección por el VIH-2 con rilpivirina al no disponerse de datos clínicos.

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

#### Resistencia

##### *En cultivo celular*

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

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

##### *En pacientes adultos naïve*

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

En el análisis conjunto de resistencias a las 96 semanas, se observaron tasas más bajas de fracaso virológico en las segundas 48 semanas que en las primeras 48 semanas de tratamiento. Desde la semana 48 a la semana 96, se produjeron 24 (3,5%) y 14 (2,1%) nuevos fracasos virológicos en el brazo de rilpivirina y efavirenz respectivamente. De estos fracasos virológicos, 9 de 24 y 4 de 14 eran de pacientes con una carga viral en el momento basal < 100.000 copias/ml, respectivamente.

### *En pacientes adolescentes naïve*

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

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

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

### Resistencia cruzada

#### *Virus con mutaciones de resistencia a los ITINAN*

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

#### *Cepas clínicas recombinantes*

Rilpivirina conservó la sensibilidad (FC  $\leq$  punto de corte biológico) en el 62% de 4.786 cepas clínicas recombinantes del VIH-1 resistentes a efavirenz y/o a nevirapina.

#### *Pacientes adultos naïve infectados por el VIH-1*

En el análisis conjunto de resistencias a las 96 semanas de los estudios Fase III (ECHO y THRIVE), 42 de los 86 pacientes con fracaso virológico durante el tratamiento con rilpivirina mostraron resistencia a rilpivirina (análisis genotípico). En estos pacientes, se observó la siguiente resistencia cruzada fenotípica a otros ITINAN: etravirina 32/42, efavirenz 30/42 y nevirapina 16/42. En pacientes con carga viral basal  $\leq$  100.000 copias/ml, 9 de los 27 pacientes con fracaso virológico durante el tratamiento con rilpivirina mostraron resistencia a rilpivirina (análisis genotípico), con la siguiente frecuencia de resistencia cruzada fenotípica: etravirina 4/9, efavirenz 3/9 y nevirapina 1/9.

### Efectos en el electrocardiograma

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

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

media unas 2,6 veces y 6,7 veces, respectivamente, mayor que la  $C_{max}$  media en estado de equilibrio observada con la dosis recomendada de 25 mg una vez al día de rilpivirina.

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Pacientes naïve adultos infectados por el VIH-1*

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

Se incluyeron pacientes *naïve* infectados por el VIH-1 que presentaban una carga viral plasmática (ARN del VIH-1)  $\geq 5.000$  copias/ml y se comprobó si presentaban sensibilidad a los ITIANs(t) y ausencia de mutaciones específicas asociadas a resistencia a ITINAN. En el ensayo ECHO, el tratamiento de base consistió en los ITIAN(t) tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina. En el ensayo THRIVE, el tratamiento de base consistió en 2 ITIAN(t) seleccionados por el investigador: tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina o zidovudina más lamivudina o abacavir más lamivudina. En ECHO, la aleatorización se estratificó en función de la carga viral. En THRIVE, la aleatorización se estratificó atendiendo a la carga viral y al tratamiento de base con ITIAN(t).

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

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

<b>Tabla 3: Características basales de los pacientes adultos naïve infectados por el VIH-1 incluidos en los ensayos ECHO y THRIVE (análisis conjunto)</b>		
	<b>Datos conjuntos de los ensayos ECHO y THRIVE</b>	
	<b>Rilpivirina + TRATAMIENTO DE BASE N = 686</b>	<b>Efavirenz + TRATAMIENTO DE BASE N = 682</b>
<b>Características basales de los pacientes</b>		
Mediana de carga viral plasmática de VIH-1 (intervalo), $\log_{10}$ copias/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Mediana del recuento de linfocitos CD4+ basal (intervalo), $\times 10^6$ células/l	249 (1-888)	260 (1-1.137)
Porcentaje de pacientes con: coinfeción por el virus de la hepatitis B/C	7,3%	9,5%
Porcentaje de pacientes con los siguientes tratamientos de base:		
tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina	80,2%	80,1%
zidovudina más lamivudina	14,7%	15,1%
abacavir más lamivudina	5,1%	4,8%

TB = tratamiento de base

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



virológicos ocurrieron dentro de las primeras 48 semanas de tratamiento. Las interrupciones de tratamiento debido a acontecimientos adversos fueron más elevadas en el brazo de efavirenz a las 96 semanas que en el brazo de rilpivirina. La mayoría de las interrupciones ocurrieron en las primeras 48 semanas de tratamiento.

<b>Tabla 4: Resultado virológico en sujetos adultos en los ensayos ECHO y THRIVE (datos conjuntos a las 48 semanas (primario) y análisis a las 96 semanas; ITT-TLOVR*)</b>						
	<b>Resultado del análisis a las 48 semanas</b>			<b>Resultado del análisis a las 96 semanas</b>		
	<b>Rilpivirina + T. DE BASE N = 686</b>	<b>Efavirenz + T. DE BASE N = 682</b>	<b>Diferencia observada (95% IC) ±</b>	<b>Rilpivirina + T. DE BASE N = 686</b>	<b>Efavirenz + T. DE BASE N = 682</b>	<b>Diferencia observada (95% IC) ±</b>
Respuesta (carga viral VIH-1 confirmada < 50 copias/ml) <sup>§#</sup>	84,3% (578/686)	82,3% (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	77,6% (532/686)	77,6% (529/682)	0 (-4,4; 4,4)
No-respuesta						
Fracaso virológico <sup>†</sup>						
General	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	ND	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	ND
≤ 100.000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	ND	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	ND
> 100.000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	ND	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	ND
Muerte	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	ND	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	ND
Retirada por acontecimientos adversos (AA)	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	ND	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	ND
Retirada por motivos no relacionados con AA <sup>†</sup>	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND
<b>Respuesta por subcategoría</b>						
<b>Por tratamiento de base con ITIAN</b>						
Tenofovir/emtricitabina	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)	-0,4% (-5,4; 4,6)
Zidovudine/lamivudina	87,1% (88/101)	80,6% (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2% (82/101)	76,7% (79/103)	4,5% (-6,8; 15,7)
Abacavir/lamivudina	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1% (27/35)	84,8% (28/33)	-7,7% (-26,7; 11,3)
<b>Por carga viral al inicio (copias/ml)</b>						
≤ 100.000	90,2% (332/368)	83,6% (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0% (309/368)	79,9% (263/329)	4,0 (-1,7; 9,7)
> 100.000	77,4% (246/318)	81,0% (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)	70,1% (223/318)	75,4% (266/353)	-5,2 (-12,0; 1,5)
<b>Por recuento de CD4 al inicio (x 10<sup>6</sup> células/l)</b>						
< 50	58,8% (20/34)	80,6% (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9% (19/34)	69,4% (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥ 50-< 200	80,4% (156/194)	81,7% (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1% (138/194)	74,9% (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200-< 350	86,9% (272/313)	82,4% (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5% (252/313)	79,5% (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥ 350	90,3% (130/144)	82,9% (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4% (123/144)	78,7% (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

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

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

± Basado en una aproximación normal.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En el ensayo TMC278-C204 se incluyeron 368 pacientes adultos *naïve* infectados por el VIH-1 que presentaban un valor de carga viral en plasma  $\geq 5.000$  copias/ml, que habían recibido previamente un tratamiento con ITIAN(t) o un inhibidor de la proteasa durante  $\leq 2$  semanas y no habían utilizado previamente ITINAN; se comprobó si presentaban sensibilidad a los ITIAN(t) y ausencia de mutaciones asociadas a resistencia específicas a ITINAN.

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

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

### Población pediátrica

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

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

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

<b>Tabla 6: Resultado virológico en pacientes adolescentes en el ensayo TMC278-C213 – análisis a las 48 semanas y 240 semanas; ITT-TLOVR*</b>		
	<b>Semana 48 N=36</b>	<b>Semana 240 N=32</b>
Respuesta (carga viral VIH-1 confirmada $< 50$ copias/ml) <sup>§</sup>	72,2% (26/36)	43,8% (14/32)
$\leq 100.000$	78,6% (22/28)	48% (12/25)
$> 100.000$	50% (4/8)	28,6% (2/7)
No-respuesta		
Fracaso virológico <sup>±</sup>		
General	22,2% (8/36)	50% (16/32)
$\leq 100.000$	17,9% (5/28)	48% (12/25)
$> 100.000$	37,5% (3/8)	57,1% (4/7)
Incremento del recuento de células CD4+ (media)	$201,2 \times 10^6$ células/l	$113,6 \times 10^6$ células/l

---

N=número de pacientes por grupo de tratamiento.

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

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

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con rilpivirina en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana de tipo 1 (VIH-1) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

### *Embarazo*

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Las propiedades farmacocinéticas de rilpivirina se han evaluado en adultos sanos y en pacientes *naïve* infectados por el VIH-1 con 12 años y más edad. La exposición a rilpivirina fue en general menor en los pacientes infectados por el VIH-1 que en los voluntarios sanos.

### Absorción

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

### Efecto de los alimentos sobre la absorción

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

### Distribución

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

## Biotransformación

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

## Eliminación

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

## Información adicional sobre poblaciones especiales

### *Población pediátrica (menos de 18 años de edad)*

La farmacocinética de rilpivirina en pacientes adolescentes *naïve* al tratamiento antirretroviral infectados por el VIH-1 que recibieron EDURANT 25 mg una vez al día fue comparable a la de los pacientes adultos *naïve* al tratamiento infectados por el VIH-1 que recibieron EDURANT 25 mg una vez al día. No hubo impacto del peso corporal sobre la farmacocinética de rilpivirina en los pacientes pediátricos en el ensayo TMC278-C213 (33 a 93 kg), similar a lo que fue observado en adultos.

La farmacocinética de rilpivirina en los pacientes pediátricos menores de 12 años de edad se encuentra en fase de investigación. No pueden realizarse recomendaciones posológicas para los pacientes pediátricos menores de 12 años de edad debido a que los datos son insuficientes (ver sección 4.2).

### *Población de edad avanzada*

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

### *Sexo*

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

### *Raza*

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

### *Insuficiencia hepática*

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

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

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

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

### *Insuficiencia renal*

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

### *Embarazo y posparto*

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

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

<b>Tabla 7: Resultados Farmacocinéticos de Rilpivirina Total Después de la Administración de 25 mg de Rilpivirina Una vez al Día como Parte de Un Tratamiento Antirretroviral, Durante el segundo Trimestre de Embarazo, Tercer Trimestre de Embarazo y Posparto</b>			
<b>Resultados farmacocinéticos de rilpivirina total</b> (media $\pm$ SD, $t_{max}$ : mediana [rango])	<b>Posparto</b> (6-12 Semanas) (n=11)	<b>2° Trimestre de embarazo</b> (n=15)	<b>3° Trimestre de embarazo</b> (n=13)
$C_{min}$ , ng/ml	84,0 $\pm$ 58,8	54,3 $\pm$ 25,8	52,9 $\pm$ 24,4
$C_{max}$ , ng/ml	167 $\pm$ 101	121 $\pm$ 45,9	123 $\pm$ 47,5
$t_{max}$ , h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	2714 $\pm$ 1535	1792 $\pm$ 711	1762 $\pm$ 662

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Toxicidad a dosis repetidas

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

### Estudios de toxicología para la reproducción

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

### Carcinogénesis y mutagénesis

El potencial carcinogénico de rilpivirina se evaluó mediante la administración por sonda oral en ratones y ratas de hasta 104 semanas. Con las dosis más bajas evaluadas en los estudios de carcinogenicidad, las exposiciones sistémicas (basadas en el AUC) a rilpivirina fueron 21 veces

(ratones) y 3 veces (ratas) mayores, en comparación con las observadas en seres humanos en la dosis recomendada (25 mg una vez al día). No se observó ninguna neoplasia relacionada con el fármaco en las ratas. En los ratones, rilpivirina mostró una relación positiva con neoplasias hepatocelulares en ambos sexos. Los resultados hepatocelulares observados en los ratones pueden ser específicos de los roedores.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato  
Croscarmelosa sódica  
Povidona K30  
Polisorbato 20  
Celulosa microcristalina silicificada  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido

Lactosa monohidrato  
Hipromelosa 2910 6 mPa.s  
Dióxido de titanio E171  
Macrogol 3000  
Triacetina

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/736/001

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

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

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

10/2022

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



