



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3820

BUENOS AIRES, 17 JUN 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006767-12-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3820

complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

U
Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3820

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial EDURANT y nombre/s genérico/s RILPIVIRINA CLORHIDRATO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3820

norma legal vigente.

ARTICULO 5º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente y presentar el Plan de Gestión de Riesgo, el cual deberá ser aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Establécese que la firma actuaciones JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 8º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3820

conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-006767-12-5

DISPOSICIÓN N°: **3820**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT NO: **3820**

Nombre comercial: EDURANT.

Nombre/s genérico/s: RILPIVIRINA CLORHIDRATO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JANSSEN CILAG
S.p.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA C. JANSSEN, BORGO SAN
MICHELE, 04010 LATINA, ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA N° 8, KM.
63.500, PILAR, PROVINCIA BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: EDURANT.

Clasificación ATC: J05AG05.

Indicación/es autorizada/s: EN COMBINACIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS
ANTIRRETROVIRALES, ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

3820

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA DE TIPO 1 (VIH1) EN PACIENTES ADULTOS CON UNA CARGA VIRAL DE ARN DE VIH MENOR O IGUAL A 100.000 COPIAS/ML QUE NO HAN RECIBIDO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL PREVIAMENTE (NAIVE). AL IGUAL QUE CON OTROS MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES, SE DEBE USAR UNA PRUEBA DE RESISTENCIA GENOTÍPICA COMO GUÍA PARA LA UTILIZACIÓN DEL MISMO.

Concentración/es: 25 mg DE RILPIVIRINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: RILPIVIRINA 25 mg (COMO CLORHIDRATO).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.1 mg, CROSCARMELOSA SODICA 6.05 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 55.145 mg, POVIDONA K 30 3.25 mg, POLISORBATO 20 0.35 mg, MATERIAL DE RECUBRIMIENTO COLOR BLANCO (LACTOSA MONOHIDRATO, HIPROMELOSA 2910, DIOXIDO DE TITANIO, MACROGOL 3000, TRIACETINA) 4.40 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA SILIFICADA 16.605 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD (HDPE) CON CERRADURA DE POLIPROPILENO RESISTENTE PARA NIÑOS.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN FRASCO ORIGINAL PROTEGER DE LA LUZ, TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: ITALIA.

País de procedencia: ITALIA Y BELGICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JANSSEN CILAG S.p.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA C. JANSSEN, BORGIO SAN MICHELE, 04010 LATINA, ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA N° 8, KM. 63.500, PILAR, PROVINCIA BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°: **3820**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 3820

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsinger' with a stylized flourish at the end.

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

3820



PROYECTO DE ROTULO

EDURANT®
CLORHIDRATO DE RILPIVIRINA
Comprimidos Recubiertos

Industria Italiana

Venta bajo receta archivada

Administración por vía oral

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Rilpivirina (como Clorhidrato de Rilpivirina) 25 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 55.145 mg, Croscarmelosa sódica 6.05mg, Celulosa microcristalina silicificada 16.605 mg, Estearato de magnesio 1.1 mg, Povidona (K30) 3.25 mg, Polisorbato 20 0.35 mg, Polvo blanco de recubrimiento (Lactosa monohidrato, hipromelosa 2910, dióxido de titanio, macrogol 3000, triacetina) 4.40 mg.

Presentación: 30 Comprimidos recubiertos.

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: (Ver prospecto adjunto)

Condiciones de Almacenamiento

Almacenar por debajo de 30°C.

Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico

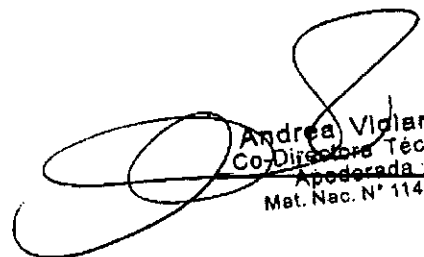
Elaborado en JANSSEN-CILAG S.p.A.,

Vía C. Janssen

Borgo S. Michele

04010 Latina

ITALIA

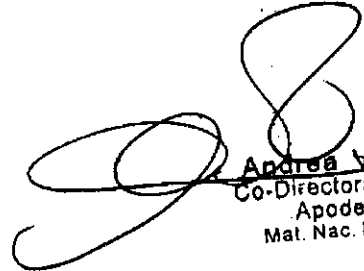

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3820



Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259,
(1428) Buenos Aires,
ARGENTINA

® Marca Registrada


Andrea Volante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

PROYECTO DE PROSPECTO

EDURANT®
CLORHIDRATO DE RILPIVIRINA 25 mg
 Comprimidos Recubiertos

Industria Italiana

Venta bajo receta archivada

Administración por vía oral

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

<u>Rilpivirina</u> (como Clorhidrato de Rilpivirina)	25 mg	
Excipientes		
Lactosa monohidrato	55.145 mg	✓
Croscarmelosa sódica	6.05 mg	✓
Celulosa microcristalina silicificada	16.605 mg	✓
Estearato de magnesio	1.1 mg	✓
Povidona (K30)	3.25 mg	✓
Polisorbato 20	0.35 mg	✓
Polvo blanco de recubrimiento (Lactosa monohidrato, hipromelosa 2910, dióxido de titanio, macrogol 3000, triacetina)	4.40 mg	✓

ACCION TERAPEUTICA

Antirretroviral inhibidor del virus VIH-1 (Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa).

INDICACIONES

EDURANT, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos con una carga viral de ARN del VIH \leq 100.000 copias/ml que no han recibido tratamiento antirretroviral previamente (naive)

Al igual que con otros medicamentos antirretrovirales, se debe usar una prueba de resistencia genotípica como guía para la utilización de EDURANT.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, (inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos), código ATC: J05AG05.

Mecanismo de acción

Andrea Molante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



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

Actividad antiviral *in vitro*

La 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 la 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 EDURANT al no disponerse de datos clínicos.

La 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 la 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 NNRTI. Las mutaciones asociadas a resistencia más frecuentes que aparecieron fueron L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C y M230I.

Se estableció un punto de corte biológico (*biological cut-off, BCO*) para rilpivirina, considerando un cambio múltiple (*fold change*), FC de 3,7 veces la CE_{50} para el virus salvaje, partiendo de los análisis de sensibilidad de un amplio grupo de cepas salvajes recombinantes del VIH-1.

En pacientes sin tratamiento previo (naïve)

Para el análisis de resistencia, se utilizó una definición de falla virológica más amplia que la que se utilizó en los análisis de eficacia primaria.

En el análisis agrupado de resistencias de 48 semanas de los estudios de Fase III, 62 pacientes con fracaso virológico (de un total de 72) del grupo de EDURANT presentaban datos sobre resistencia en el momento inicial y en el momento del fracaso. En este análisis, las sustituciones de aminoácidos asociadas a resistencia a los NNRTI que aparecieron en al menos 2 fallas virológicas a rilpivirina fueron: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I y H221Y y F227C. Las mutaciones más comunes fueron las mismas en los análisis de semana 48 y 96. En estos estudios, la presencia de las mutaciones V90I y V189I en el momento basal no afectó a la respuesta. La sustitución E138K surgió con mayor frecuencia durante el tratamiento con rilpivirina, comúnmente combinada a la sustitución M184I.

En los análisis conjuntos de resistencia de 96 semanas, se observaron bajas tasas de falla virológica, similar entre ambos brazos de tratamiento, desde la semana 48 hasta la semana 96 (3.2% en el brazo EDURANT y 2.3% en el brazo efavirenz).

Teniendo en cuenta todos los datos *in vitro* e *in vivo* disponibles en pacientes sin tratamiento previo, las siguientes mutaciones asociadas a resistencia, si están presentes en el momento basal, pueden afectar a la actividad de la rilpivirina: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K,

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nec. N. 11414



E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, H221Y, F227C, M230I y M230L. Sólo las mutaciones asociadas a resistencia a la rilpivirina deben guiar el uso de EDURANT en el tratamiento de pacientes sin tratamiento previo. Estas mutaciones asociadas a resistencia fueron obtenidas a partir de datos *in vivo* de pacientes sin tratamiento previo y, por lo tanto, no se pueden usar como predicción de la actividad de rilpivirina en pacientes en fracaso virológico.

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

Aislamientos clínicos recombinantes

Rilpivirina retuvo la sensibilidad (FC \leq BCO) contra 62% de 4.786 aislamientos clínicos recombinantes de HIV-1 resistentes a efavirenz y nevirapina.

Pacientes infectados con HIV-1 sin tratamiento previo (naïve)

En el análisis conjunto de 48 semanas de los estudios de fase III ECHO y THRIVE, 31 de los 62 pacientes con falla virológica a EDURANT con datos de resistencia fenotípica perdieron susceptibilidad a rilpivirina. De estos, 28 fueron resistentes a etravirina, 27 a efavirenz, y 14 a nevirapina. Estos hallazgos de resistencia cruzada se confirmaron en los análisis conjuntos de 96 semanas de los estudios clínicos de fase III.

En los análisis conjuntos de 96 semanas, entre las fallas virológicas en el brazo de EDURANT con cargas virales basales \geq 100.000 copias/ml y con resistencia a rilpivirina, hubo menos pacientes con resistencia fenotípica cruzada que entre aquellos en el brazo EDURANT con cargas virales $>$ 100.000 copias/ml. 3, 4 y 1 falla virológica con cargas virales basales \leq 100.000 copias/ml y con resistencia a rilpivirina (N=5) tuvieron resistencia cruzada a efavirenz, etravirina y nevirapina respectivamente, en comparación con 27, 28 y 15 fallas virológicas a rilpivirina con cargas virales basales $>$ 100.000 copias/ml (N=30) respectivamente.

Resistencia cruzada

Virus con mutaciones de resistencia a los NNRTI

Entre un conjunto de 67 cepas de laboratorio recombinantes del VIH-1 con una mutación en las posiciones RT asociadas a resistencia a los NNRTI, incluidas las más frecuentes K103N e Y181C, la 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 sustitución K103N no resultó en susceptibilidad reducida a rilpivirina en sí misma, pero la combinación de K103N y L100I resultó en una disminución de la susceptibilidad a rilpivirina de 7 veces.

Efectos en el electrocardiograma

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

Cuando se estudiaron dosis supraterapéuticas de 75 mg una vez al día y de 300 mg una vez al día de EDURANT en adultos sanos, las diferencias medias máximas ajustadas en el tiempo (límite de

Andrea Volante
Co-Directora Técnica
Aptoderada
Mesa de Trabajo N° 61/14



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 EDURANT 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 EDURANT.

Experiencia Clínica

Tratamiento en pacientes infectados por HIV-1 sin tratamiento previo (naïve)

La evidencia de eficacia de EDURANT se basa en el análisis de datos de 96 semanas de 2 estudios de Fase III aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo TMC 278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE). Estos estudios fueron de diseño idéntico, a excepción del régimen antirretroviral de base optimizado (RBO). Hacia las 96 semanas, se evaluó la tasa de respuesta virológica (carga viral no detectada confirmada (< 50 copias de ARN de HIV-1/ml)) en pacientes que estaban recibiendo EDURANT 25 mg una vez por día además de un RBO versus pacientes que recibieron Efavirenz 600 mg una vez al día en adición a un RBO. Se observó una eficacia similar para EDURANT en cada estudio pudiéndose demostrar no inferioridad a efavirenz.

Los pacientes infectados por HIV-1 sin tratamiento antirretroviral previo (naïves) fueron enrolados quienes tuvieron una carga viral plasmática para RNA de HIV-1 ≥ 5.000 copias/ml y fueron seleccionados para sensibilidad a ITRN(t)s y para la ausencia de mutaciones RAMs específicas para ITRNN. En el estudio ECHO, el RBO era fijo para los N(t)RTIs tenofovir fumarato más emtricitabina. En el estudio THRIVE, el RBO consistió en dos N(t)RTIs seleccionados por el investigador: tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina o zidovudina más lamivudina o abacavir más lamivudina. En el estudio ECHO, la aleatorización fue estratificada por carga viral basal y por el RBO de N(t)RTIs.

Este análisis incluyó 690 pacientes en ECHO y 678 pacientes en el THRIVE que habían completado 96 semanas de tratamiento o suspendido en forma más temprana.

En el análisis agrupado para ECHO y THRIVE, las características demográficas y basales estaban balanceadas entre ambos brazos

Tabla 6: Características demográficas y de enfermedad basal de los pacientes HIV-1 adultos sin experiencia de tratamiento (naïves) en los estudios ECHO y THRIVE (análisis agrupados)

	Datos conjuntos de los estudios ECHO y THRIVE	
	EDURANT + RBO N=686	Efavirenz + RBO N=682
Características Demográficas		
Edad media, años (rango)	36 (18-78)	36 (19-69)
Sexo		
Masculino	76%	76%
Femenino	24%	24%
Raza		
Blanca	61%	60%
Negra/Afroamericana	24%	23%
Asiática	11%	14%
Otra	2%	2%
No permitido por la regulación local	1%	1%

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Características de enfermedad basal		
Carga viral plasmática media HIV-1 RNA (rango), log ₁₀ copias/ml	5.0 (2-7)	5.0 (3-7)
Recuento de CD4+ mediana basal (rango), x 10 ⁶ cells/l	249 (1-888)	260 (1-1137)
Porcentaje de sujetos con: Coinfección con virus de hepatitis B/C	7.3%	9.5%
Porcentaje de los pacientes con los siguientes regímenes de base: tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine	80.2%	80.1%
zidovudine + lamivudine	14.7%	15.1%
abacavir + lamivudine	5.1%	4.8%

RBO=Régimen de base optimizado

La tabla 7 debajo muestra los resultados de eficacia a 48 y 96 semanas para los pacientes tratados con EDURANTy los pacientes tratados con efavirenz de los datos agrupados de los estudios ECHO y THRIVE. La tasa de respuesta (carga viral indetectable confirmada < 50 HIV-1 RNA copias/ml) a semana 96 fue comparable entre los brazos EDURANT y efavirenz. La incidencia de falla virológica fue mayor en el brazo EDURANT que en el brazo efavirenz hacia semana 96; sin embargo, la mayor parte de las fallas virológicas sucedieron dentro de las primeras 48 semanas de tratamiento. Las suspensiones debido a eventos adversos fueron mayores en el brazo efavirenz a semana 96 respecto al brazo EDURANT. La mayor parte de estas suspensiones sucedieron dentro de las primeras 48 semanas de tratamiento

Tabla 7: Resultados Virológicos de tratamientos aleatorizados en los estudios ECHO y THRIVE (Análisis Conjunto a Semana 48 (primario) y Semana 96; ITT-TLOVR[†])

%	Resultado a Semana 48		Resultado a Semana 96	
	EDURANT + RBO N=686	Efavirenz + RBO N=682	EDURANT + RBO N=686	Efavirenz + RBO N=682
Carga viral no detectable confirmada (< 50 HIV-1 RNA copias/ml) ^{§*}	84.3	82.3	77.6	77.6
Falla Virológica [†]	9.0	4.8	11.5	5.9
Muerte	0.1	0.4	0.1	0.9
Suspensiones por Eventos Adversos (EA)	2.0	6.7	3.8	7.6
Suspensiones por una razón distinta a EA [‡]	4.5	5.7	7.0	8.1

N = número de pacientes por grupo de tratamiento

* pérdida de la respuesta virológica ITT (intención de tratar)

§ Sujetos que alcanzaron respuesta virológica (dos mediciones de cargas virales consecutivas < 50 copias/ml) y mantenidas hasta semanas 48/96.

Diferencia Predecible de tasas de respuesta (95% CI) en Semana 48: 1.6% (-2.2%; 5.3%) y en semana 96: 0% (-4.4%; 4.4%); ambos valores de p < 0.0001 (no-inferioridad en el margen del 12%) desde modelos de regresión logística, incluyendo factores de estratificación y estudio.

† incluye sujetos que fueron "rebotes" (carga viral confirmada ≥ 50 copias/mL luego de haber sido respondedor) o que fueron nunca suprimidos (carga viral < 50 copias/mL no confirmada, ya sea actualmente o habiendo suspendido por falta o pérdida de la eficacia).

‡ e.g. pérdida de seguimiento, no cumplimiento con la medicación del estudio, retiro del consentimiento

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 111414

En la semana 96, el cambio medio del recuento de CD4+ desde basal fue $+228 \times 10^6$ células/l en el brazo EDURANT y $+219 \times 10^6$ células/l en el brazo efavirenz en el análisis conjunto de los estudios ECHO y THRIVE [diferencia estimada de tratamiento (95% CI): 11.3 (-6.8; 29.4)].

En la tabla 8 se presenta un análisis de subgrupo de la respuesta virológica (< 50 HIV-1 RNA copias/ml) a las semanas 48 y 96 y falla virológica por carga viral basal y por los ITRNs de base (análisis agrupados de los estudios ECHO y THRIVE)

Tabla 8: Respuesta Virológica (< 50 HIV-1 RNA copias/ml) a 48 y 96 semanas y falla virológica de acuerdo con carga viral basal y por los ITRN de base (datos agrupados de los estudios ECHO y THRIVE)								
	Resultado a Semana 48				Resultado a Semana 96			
	EDURANT + RBO N=686		Efavirenz + RBO N=682		EDURANT + RBO N=686		Efavirenz + RBO N=682	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Proporción de pacientes con CV plasmática HIV-1 RNA < 50 copias/ml a Semana 48* y 96* de acuerdo con carga viral plasmática basal (copias/ml)								
≤ 100,000	368	332 (90.2%)	330	276 (83.6%)	368	309 (84.0%)	329	263 (79.9%)
> 100,000	318	246 (77.4%)	352	285 (81.0%)	318	223 (70.1%)	353	266 (75.4%)
> 100,000 to ≤ 500,000	249	198 (79.5%)	270	223 (82.6%)	249	178 (71.5%)	270	205 (75.9%)
> 500,000	69	48 (69.6%)	82	62 (75.6%)	69	45 (65.2%)	83	61 (73.5%)
Falla Virológica† de acuerdo con carga viral plasmática basal (copias/ml)								
≤ 100,000	368	14 (3.8%)	330	11 (3.3%)	368	21 (5.7%)	329	12 (3.6%)
> 100,000	318	49 (15.4%)	352	24 (6.8%)	318	58 (18.2%)	353	28 (7.9%)
> 100,000 to ≤ 500,000	249	36 (14.5%)	270	15 (5.6%)	249	43 (17.3%)	270	18 (6.7%)
> 500,000	69	13 (18.8%)	83	9 (10.8%)	69	15 (21.7%)	83	10 (12.0%)
Proporción de pacientes con HIV-1 RNA < 50 copias/ml en semanas 48* y 96* por N(t)RTI de base								
tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabine	550	459 (83.5%)	546	450 (82.4%)	550	423 (76.9%)	546	422 (77.3%)
zidovudine + lamivudine	101	88 (87.1%)	103	83 (80.6%)	101	82 (81.2%)	103	79 (76.7%)
abacavir + lamivudine	35	31 (88.6%)	33	28 (84.8%)	35	27 (77.1%)	33	28 (84.8%)

N=número de sujetos por brazo de tratamiento

n=número de observaciones

* Imputaciones de acuerdo con el algoritmo TLOVR.

Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. N°: 11414



† Incluye sujetos que fueron "rebotes" (CV confirmada ≥ 50 copias/mL luego de haber sido respondedor) o quienes nunca fueron suprimidos (CV < 50 copias/mL no confirmadas, ya sea con terapia continuada o suspendida debido a falta o pérdida de la eficacia).

El estudio TMC278-C204 fue un estudio de Fase IIb, aleatorizado, controlado por activo, en pacientes adultos naïve de tratamiento infectados por HIV-1 que consistió de dos partes: una parte inicial parcialmente cegada de selección de dosis

[EDURANT dosis cegada] hasta 96 semanas, seguida de una parte de rótulo abierto a largo plazo. En la parte de rótulo abierto del estudio, los pacientes aleatorizados originariamente a una de las 3 dosis de EDURANT fueron tratados en su totalidad con EDURANT 25 mg una vez al día junto con un RBO, una vez que la dosis para los estudios de Fase III fue seleccionada. Los pacientes del grupo control recibieron efavirenz 600 mg una vez al día además del RBO en ambas partes del estudio. El RBO consistió de 2 N(t)RTIs seleccionados por el investigador: zidovudina + lamivudine o tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina.

El estudio TMC278-C204 enroló 368 pacientes adultos naïve infectados por HIV-1 quienes tuvieron una carga viral plasmática para HIV-1 RNA ≥ 5000 copias/ml, recibieron previamente ≤ 2 semanas de tratamiento con un inhibidor de la proteasa o un N(t)RTI, no tenían antecedentes de uso previo de NNRTIs, y fueron seleccionados para sensibilidad a N(t)RTI y para la ausencia de RAMs específicas para NNRTI RAMs.

A las 96 semanas, se comparó la proporción de pacientes con < 50 copias de HIV-1 RNA que recibían EDURANT 25 mg (N=93) con respecto a los pacientes que recibieron efavirenz (N=89) y fue de 76% y 71%, respectivamente. El aumento promedio en los recuentos de CD4+ basales fue de 146×10^6 células/l en los pacientes que recibieron EDURANT 25 mg y 160×10^6 células/l en los pacientes que recibieron efavirenz.

De los pacientes que fueron considerados respondedores a semana 96, 74% de los pacientes que estaban recibiendo EDURANT permanecieron con cargas virales indetectables (< 50 HIV-1 RNA copias/ml) en semana 240 en comparación con el 81% de los pacientes que recibieron efavirenz. No hubo problemas de seguridad identificados en los análisis de 240 semanas.

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de rilpivirina se han evaluado en adultos sanos y en pacientes adultos sin tratamiento previo infectados por el VIH-1. 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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Acreditada
Mat. Nac N° 17414



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 Posología y modo de administración).

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

Información adicional sobre poblaciones especiales

Población pediátrica

La farmacocinética de rilpivirina en los pacientes pediátricos se encuentra en fase de investigación. No pueden realizarse recomendaciones posológicas para los pacientes pediátricos debido a que los datos son insuficientes (ver Posología y modo de administración). No se recomienda actualmente el tratamiento en estas poblaciones.

Pacientes 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 2 pacientes de 65 años o más. No es necesario ajustar la dosis de EDURANT en los pacientes de edad avanzada. EDURANT se debe usar con precaución en esta población (ver Posología y modo de administración).

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Reg. N° 11414



La rilpivirina se metaboliza y elimina fundamentalmente por vía hepática. En un estudio 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 Posología y modo de administración).

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. La 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 Posología y modo de administración).

Datos preclínicos de seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

La toxicidad hepática asociada con la inducción de enzimas hepáticas 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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



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, la rilpivirina mostró una relación positiva con neoplasias hepatocelulares en ambos sexos. Los resultados hepatocelulares observados en los ratones pueden ser específicos de los roedores.

La 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*. La rilpivirina no provocó lesiones cromosómicas en la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo*.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

EDURANT se debe administrar siempre en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Adultos

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes 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 los pacientes de edad avanzada (ver Propiedades farmacocinéticas). EDURANT se debe usar con precaución en esta población.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de EDURANT en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11434

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 Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

EDURANT se ha estudiado principalmente en pacientes con función renal normal. No es necesario ajustar la dosis de EDURANT en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. EDURANT se debe utilizar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal. La combinación de EDURANT 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 Propiedades farmacocinéticas).

El tratamiento con EDURANT 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 Reacciones Adversas).

Modo de administración

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

EDURANT no se debe administrar concomitantemente 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:

- antiepilépticos como carbamacepina, oxcarbacepina, fenobarbital y fenitoína
- antimicobacterianos como rifabutina, 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 (*Hypericum perforatum*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Se debe informar a los pacientes de que el tratamiento antirretroviral actual no cura la infección


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

por VIH y mientras tomen EDURANT, aún existe el riesgo de transmitir la infección del VIH a otras personas por contacto sexual o por contacto con sangre contaminada. Se debe continuar utilizando las precauciones adecuadas para impedir la transmisión del VIH.

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 sin tratamiento previo.

En el análisis conjunto de los estudios de Fase III, los pacientes tratados con EDURANT que presentaban al inicio una carga viral de ARN del VIH > 100.000 copias/ml tuvieron un mayor riesgo de fracaso virológico (15,1% con EDURANT frente a 6,3% del grupo de efavirenz) en comparación con los pacientes con una carga viral inicial de ARN del VIH ≤ 100.000 copias/ml (3,8% con EDURANT frente a 3,3% del grupo de efavirenz). Los pacientes con una carga viral inicial de ARN del VIH > 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 (NNRTI). El desarrollo de resistencia asociada a lamivudina/emtricitabina fue mayor en los pacientes que fracasaron virológicamente a EDURANT que en los que fracasaron virológicamente a efavirenz (ver sección 5.1).

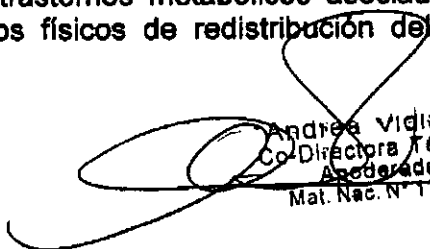
Al igual que con otros antirretrovirales, la prueba de resistencias debe guiar el uso de EDURANT (ver Propiedades farmacodinámicas).

Efectos cardiovasculares

A dosis supraterapéuticas (75 y 300 mg una vez al día), rilpivirina se ha asociado con una prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG) (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, Reacciones adversas y Propiedades farmacocinéticas*). 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.

Redistribución de la grasa

El tratamiento antirretroviral combinado (TARC) se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por el VIH. En la actualidad se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos acontecimientos. El mecanismo no se conoce por completo. Se ha propuesto la hipótesis de que existe una relación entre la lipomatosis visceral y los inhibidores de la proteasa (IP) y entre la lipoatrofia y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTIs). El riesgo de padecer lipodistrofia aumenta con factores personales tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una duración prolongada del tratamiento antirretroviral y trastornos metabólicos asociados. La exploración física debe incluir la evaluación de los signos físicos de redistribución del tejido adiposo (ver *Reacciones adversas*).



Andrea Vidante
Co-Directora Técnica
Aptoderada
Mat. Nac. N° 11414

Síndrome de reconstitución inmune

En los pacientes infectados por el VIH que presentan una inmunodeficiencia grave, cuando se instaura el TARC, puede aparecer una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticas o latentes y provocar cuadros clínicos graves o empeoramiento de los síntomas. Por lo general, estas reacciones se observan en las primeras semanas o meses siguientes al comienzo del TARC. Algunos ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, las infecciones generalizadas y/o locales por micobacterias y la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Se deben evaluar los posibles síntomas inflamatorios y establecer un tratamiento cuando sea necesario (ver *Reacciones adversas*).

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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Medicamentos que afectan a la exposición de rilpivirina

La 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 *Propiedades farmacocinéticas*). Se ha observado que la administración conjunta de EDURANT y medicamentos que inducen el CYP3A disminuye las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que podría reducir el efecto terapéutico de EDURANT.

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

La administración concomitante de EDURANT 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 EDURANT 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.

La rilpivirina inhibe la glucoproteína-P *in vitro*. Se desconoce la relevancia clínica de esta inhibición. EDURANT puede inhibir la glucoproteína-P intestinal y afectar a los medicamentos que son transportados por la glucoproteína-P en el intestino, tales como dabigatran. Este hecho puede resultar en una elevación de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos.

La rilpivirina inhibe la secreción tubular renal activa de creatinina. Mediante el mismo mecanismo, la exposición a metformina puede aumentar. Los pacientes deben ser estrechamente vigilados cuando se inicie o suspenda la administración concomitante de rilpivirina y metformina.

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aboderada
Mat. Nac. N) 11474

Tabla de interacciones

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

Tabla 1: INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
<i>NRTIs/N(t)RTIs</i>		
Didanosina* 400 mg una vez al día	AUC de didanosina ↑ 12 % C _{min} de didanosina NP C _{max} de didanosina ↔ AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↔ C _{max} de rilpivirina ↔	No es necesario ajustar la dosis. Didanosina se debe administrar como mínimo dos horas antes o al menos cuatro horas después de EDURANT.
Tenofovir disoproxil fumarato* 300 mg una vez al día	AUC de tenofovir ↑ 23 % C _{min} de tenofovir ↑ 24 % C _{max} de tenofovir ↑ 19 % AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↔ C _{max} de rilpivirina ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Otros NRTIs (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>NNRTIs</i>		
NNRTIs (delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina)	No se han estudiado.	No se recomienda administrar EDURANT junto con otros ITINAN.
<i>IP – potenciados con la administración concomitante de ritonavir a dosis bajas</i>		
Darunavir/ritonavir* 800/100 mg una vez al día	AUC de darunavir ↔ C _{min} de darunavir ↓ 11 % C _{max} de darunavir ↔ AUC de rilpivirina ↑ 130 % C _{min} de rilpivirina ↑ 178 % C _{max} de rilpivirina ↑ 79 % (inhibición de las enzimas del CYP3A)	El uso concomitante de EDURANT con IP potenciados con ritonavir provoca un aumento en las Concentraciones plasmáticas de rilpivirina, aunque no es necesario ajustar la dosis.
Lopinavir/ritonavir (cápsula de gelatina blanda)*# 400/100 mg dos veces al día	AUC de lopinavir ↔ C _{min} de lopinavir ↓ 11 % C _{max} de lopinavir ↔ AUC de rilpivirina ↑ 52 % C _{min} de rilpivirina ↑ 74 % C _{max} de rilpivirina ↑ 29 % (Inhibición de las enzimas del CYP3A)	
Otros IP potenciados (atazanavir/ ritonavir, fosamprenavir/ ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	No se han estudiado.	

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aptoderada
Mat. Nac. N.º 11414



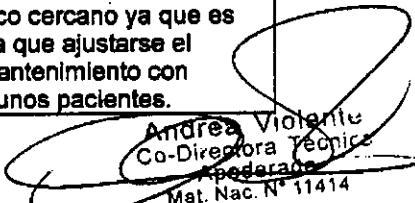
<i>IP – sin la administración concomitante de ritonavir a dosis bajas</i>		
IP no potenciados (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	No se han estudiado. Es de esperar un aumento en la exposición de rilpivirina. (inhibición de las enzimas del CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis.
Antagonistas de CCR5		
Maraviroc	No se ha estudiado. No se espera que haya una interacción medicamentosa clínicamente relevante.	No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidores de la integrasa		
Raltegravir	No se ha estudiado. No se espera que haya una interacción medicamentosa clínicamente relevante.	No es necesario ajustar la dosis.
Otros antivirales		
Ribavirina	No se ha estudiado. No se espera que haya una interacción medicamentosa clínicamente relevante.	No es necesario ajustar la dosis.
OTROS FÁRMACOS		
ANTIPILEPTICOS		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	No se han estudiado. Se pueden esperar descensos significativos en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (inducción de las enzimas del CYP3A)	EDURANT no se debe administrar en combinación con estos antiepilépticos ya que la administración conjunta puede conducir a una pérdida del efecto terapéutico de EDURANT.
ANTIMICÓTICOS AZÓLICOS		
Ketoconazol* 400 mg una vez al día	AUC de ketoconazol ↓ 24 % C _{min} de ketoconazol ↓ 66 % C _{max} de ketoconazol ↔ (inducción del CYP3A debido a altas dosis de rilpivirina en el estudio) AUC de rilpivirina ↑ 49 % C _{min} de rilpivirina ↑ 78 % C _{max} de rilpivirina ↑ 30 % (inhibición de las enzimas del CYP3A)	A la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no es necesario ajustar la dosis cuando EDURANT se administra conjuntamente con ketoconazol.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	No se han estudiado. El uso concomitante de EDURANT con agentes antifúngicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. (inhibición de las enzimas del CYP3A)	No es necesario ajustar la dosis.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifabutin*	AUC de rifabutin ↔	EDURANT no se debe administrar en

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. 11414

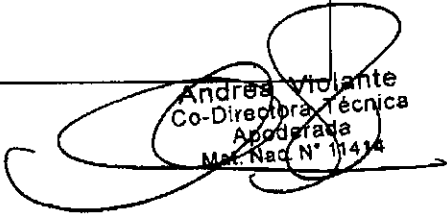
300 mg una vez al día	C_{min} de rifabutina ↔ C_{max} de rifabutina ↔ AUC de 25-O-desacetil-rifabutina ↔ C_{min} de 25-O-desacetil-rifabutina ↔ C_{max} de 25-O-desacetil-rifabutina ↔ AUC de rilpivirina ↓ 46 % C_{min} de rilpivirina ↓ 49 % C_{max} de rilpivirina ↓ 35 % (inducción de las enzimas del CYP3A)	combinación con rifabutina ya que la administración conjunta es probable que conduzca a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT.
Rifampicina* 600 mg una vez al día	AUC de rifampicina ↔ C_{min} de rifampicina NP C_{max} de rifampicina ↔ AUC de 25-desacetil-rifampicina ↓ 9 % C_{min} de 25-desacetil-rifampicina NP C_{max} de 25-desacetil-rifampicina ↔ AUC de rilpivirina ↓ 80 % C_{min} de rilpivirina ↓ 89 % C_{max} de rilpivirina ↓ 69 % (inducción de las enzimas del CYP3A)	EDURANT no se debe administrar en combinación con rifampicina ya que la administración conjunta es probable que conduzca a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT.
Rifapentina	No se ha estudiado. Son de esperar descensos significativos en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (Inducción de las enzimas del CYP3A)	EDURANT no se debe administrar en combinación con rifapentina ya que la administración conjunta es probable que conduzca a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT.
ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS		
Claritromicina Eritromicina Troleandomicina	No se han estudiado. Es de esperar un aumento en la exposición de rilpivirina. (inhibición de las enzimas del CYP3A)	En la medida de lo posible, se considerará el uso de alternativas como azitromicina.
GLUCOCORTICOIDES		
Dexametasona (sistémica, excepto el uso de dosis única)	No se ha estudiado. Es de esperar descensos dosis dependientes en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (inducción de las enzimas del CYP3A)	EDURANT 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 EDURANT. Se deben considerar alternativas, especialmente en caso de uso prolongado.
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol* 20 mg una vez al día	AUC de omeprazol ↓ 14 % C_{min} de omeprazol NP C_{max} de omeprazol ↓ 14 % AUC de rilpivirina ↓ 40 %	EDURANT no se debe administrar en combinación con inhibidores de la bomba de protones ya que la administración conjunta es probable

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apojerada
Mat. N.º. N.º 1414

	C_{min} de rilpivirina ↓ 33 % C_{max} de rilpivirina ↓ 40% (reducida absorción debido al aumento de pH gástrico)	que conduzca a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT.
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	No se han estudiado. Son de esperar descensos significativos en las concentraciones de rilpivirina en plasma. (absorción reducida debido al aumento de pH gástrico)	
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H₂		
Famotidina* Dosis única de 40 mg administrada 12 horas antes de rilpivirina	AUC de rilpivirina ↓ 9 % C_{min} de rilpivirina NP C_{max} de rilpivirina ↔	La combinación de EDURANT y antagonistas de los receptores H ₂ se debe usar con especial precaución. Solamente se deben utilizar los antagonistas de los receptores H ₂ que se puedan administrar una vez al día. Con la toma de antagonistas de los receptores H ₂ se debe cumplir una pauta posológica estricta, al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de EDURANT.
Famotidina* Dosis única de 40 mg administrada 2 horas antes de rilpivirina	AUC de rilpivirina ↓ 76% C_{min} de rilpivirina NP C_{max} de rilpivirina ↓ 85% (reducida absorción debido al aumento de pH gástrico)	
Famotidina* Dosis única de 40 mg administrada 4 horas después de rilpivirina	AUC de rilpivirina ↑ 13% C_{min} de rilpivirina NP C_{max} de rilpivirina ↑ 21%	
Cimetidina Nizatidina Ranitidina	No se han estudiado. (reducida absorción debido al aumento de pH gástrico)	
ANTIÁCIDOS		
Antiácidos (por 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 EDURANT 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 EDURANT.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona* 60-100 mg una vez al día, dosis individualizada	AUC de R(-) metadona ↓ 16 % C_{min} de R(-) metadona ↓ 22 % C_{max} de R(-) metadona ↓ 14 % AUC de rilpivirina ↔ * C_{min} de rilpivirina ↔ * C_{max} de rilpivirina ↔ * * datos basados en controles históricos	No es necesario ajustar la dosis cuando se inicia la administración conjunta de metadona con EDURANT. 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.


Andrea Violente
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina	No se ha estudiado. Pueden aparecer aumentos en las concentraciones de digoxina en plasma. (inhibición de gp-P intestinal)	Se recomienda controlar los niveles de digoxina.
ANTICOAGULANTES		
Dabigatran	No se ha estudiado. Son de esperar aumentos en las concentraciones de dabigatran en plasma. (inhibición de gp-P intestinal)	La combinación de EDURANT y dabigatran se debe usar con precaución.
ANTIDIABÉTICOS		
Metformina	No se ha estudiado. No se puede descartar la posibilidad de que rilpivirina de lugar a un aumento de la exposición de metformina. (inhibición de la secreción renal activa de metformina)	Se aconseja un seguimiento estrecho cuando se inicie o suspenda el tratamiento concomitante.
HIERBAS MEDICINALES		
Hierba de San Juan (<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)	EDURANT no se debe administrar en combinación con productos que contengan hierba de San Juan ya que la administración conjunta puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico de EDURANT.
ANALGÉSICOS		
Paracetamol*# Dosis única de 500 mg	AUC de paracetamol ↔ C _{min} de paracetamol NP C _{max} de paracetamol ↔ AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↑ 26 % C _{max} de rilpivirina ↔	No es necesario ajustar la dosis.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Etinilestradiol* 0,035 mg una vez al día Noretindrona* 1 mg una vez al día	AUC de etinilestradiol ↔ C _{min} de etinilestradiol ↔ C _{max} de etinilestradiol ↑ 17 % AUC de noretindrona ↔ C _{min} de noretindrona ↔ C _{max} de noretindrona ↔ AUC de rilpivirina ↔ * C _{min} de rilpivirina ↔ * C _{max} de rilpivirina ↔ * * datos basados en controles históricos	No es necesario ajustar la dosis.
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA		
Atorvastatina*# 40 mg una vez al día	AUC de atorvastatina ↔ C _{min} de atorvastatina ↓ 15 % C _{max} de atorvastatina ↑ 35 % AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↔ C _{max} de rilpivirina ↓ 9 %	No es necesario ajustar la dosis.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# Dosis única de 50 mg	AUC de sildenafil ↔ C _{min} de sildenafil NP C _{max} de sildenafil ↔ AUC de rilpivirina ↔ C _{min} de rilpivirina ↔ C _{max} de rilpivirina ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Vardenafilo Tadalafilo	No se han estudiado.	No es necesario ajustar la dosis.

* La interacción entre EDURANT y el medicamento se ha evaluado en un estudio 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 EDURANT con el fin de evaluar el máximo efecto en el medicamento administrado concomitantemente. La recomendación posológica es aplicable a la dosis recomendada de EDURANT de 25 mg una vez al día.

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 estudio en voluntarios sanos se ha demostrado que las dosis supraterapéuticas 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados ni estudios farmacocinéticos sobre el uso de EDURANT en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3) y han mostrado un paso limitado a placenta. Se desconoce si EDURANT también pasa a la placenta en las mujeres embarazadas. No se ha observado teratogenia con rilpivirina en ratas ni conejos.

No debe utilizarse EDURANT durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si rilpivirina se excreta en la leche materna. EDURANT se excreta en la leche de ratas.

Teniendo en cuenta tanto la posibilidad de transmisión del VIH como las posibles reacciones adversas para el lactante, se debe aconsejar a las madres no continuar con la lactancia materna si están recibiendo EDURANT.

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 Datos preclínicos de seguridad).


 Andrea Vialatti
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

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. No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de EDURANT sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. 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.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad se basa en los datos agrupados de 1.368 pacientes que participaron en los estudios de Fase III controlados TMC278-C209 (ECHO) y TMC278-C215 (THRIVE), realizados en pacientes adultos sin tratamiento previo (naïve) infectados por el VIH-1, de los cuales 686 recibieron EDURANT (25 mg una vez al día) (ver *Propiedades farmacodinámicas*). La mediana de la duración de la exposición fue de 55,7 semanas en los pacientes del grupo de EDURANT y de 55,6 semanas en los pacientes del grupo de efavirenz.

Tabla resumida con las reacciones adversas

Las RAM clínicas notificadas en pacientes adultos tratados con EDURANT se resumen en la tabla 2. Las alteraciones analíticas identificadas asociadas al tratamiento, consideradas RAM, se incluyen en un párrafo a continuación de la tabla 2. Las reacciones adversas a medicamentos se enumeran mediante la clasificación por órgano y sistema (SOC) y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada categoría de frecuencia, las RAM se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Tabla 2: RAM notificadas en pacientes adultos sin tratamiento previo infectados por el VIH-1 tratados con EDURANT (datos agrupados de los estudios ECHO y THRIVE) N=686		
Clasificación por órgano y sistema (SOC)	Categoría de frecuencia	RAM (EDURANT + TRATAMIENTO DE BASE)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	frecuentes	disminución del recuento de leucocitos* descenso de hemoglobina* disminución del recuento de plaquetas*
Trastorno del sistema inmunológico	poco frecuente	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	frecuentes	sueños anormales insomnio* depresión* trastornos del sueño estado anímico deprimido

Andrea Violante

Co-Directora Técnica

Acreditada

Mat. Nac. N° 114.14



Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes	cefalea*
	frecuentes	mareos somnia
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 frecuente	elevación de las transaminasas*
	frecuente	elevación de la bilirrubina*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuente	exantema*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuente	fatiga

TB= tratamiento de base

N=número de pacientes

* En los estudios clínicos controlados de Fase III ECHO y THRIVE, las Reacciones Asociadas al Medicamento (RAM) notificadas más frecuentemente ($\geq 2\%$) que fueron al menos de intensidad moderada fueron: depresión (3,5 %), insomnio (2,9 %), cefalea (2,6 %) y exantema (2,2 %).

Las alteraciones analíticas identificadas (grado 3 ó 4), consideradas como RAM, notificadas en los pacientes tratados con EDURANT y recogidas a partir de los datos conjuntos de los estudios ECHO y THRIVE consistieron en aumento de amilasa pancreática (2,9 %), elevación de AST (2,0 %), elevación de ALT (1,5 %), disminución del número de leucocitos (1,0 %), aumento del colesterol LDL (en ayunas, 0,7 %), elevación de bilirrubina (0,6 %), aumento de lipasa (0,4 %), hipertrigliceridemia (en ayunas, 0,3 %), descenso de hemoglobina (0,1 %), disminución del recuento de plaquetas (0,1 %) y elevación del colesterol total (en ayunas, 0,1 %).

No se identificó ningún otro tipo de RAM adicional en los pacientes adultos del estudio de Fase IIb TMC278-C204 a lo largo de 192 semanas.

Anomalías de laboratorio

La variación media con respecto al valor basal del colesterol total (en ayunas) fue de 2 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.

En los estudios de Fase III ECHO y THRIVE, durante las primeras cuatro semanas de tratamiento con EDURANT, se produjeron aumentos de creatinina sérica que se mantuvieron constantes durante 48 semanas. Se observó un cambio medio de 0,09 mg/dl (rango: -0,20 mg/dl a 0,62 mg/dl) después de 48 semanas de tratamiento. Entre los pacientes incluidos en los estudios que presentaban insuficiencia renal leve o moderada, el aumento observado de creatinina sérica fue similar al observado en pacientes con función renal normal. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes dado que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular y ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a un aumento de creatinina sérica. Los aumentos de creatinina fueron similares con otros N(t)RTIs.

Descripción de las reacciones adversas descritas

Lipodistrofia

El tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en los pacientes infectados por el VIH se ha asociado con redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia), que consiste en pérdida de la grasa

Andrea Viciani
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Reg. N°

subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia mamaria y acumulación dorsocervical de grasa (joroba de búfalo) (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Síndrome de reconstitución inmune

En los pacientes infectados por el VIH que presentan una inmunodeficiencia grave cuando se instaura el tratamiento antirretroviral combinado (TARC) puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o latentes (síndrome de reconstitución inmune) (ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de EDURANT en niños y adolescentes menores de 18 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 EDURANT, la incidencia de elevaciones de las enzimas hepáticas fue mayor que en los pacientes tratados con EDURANT que no estaban coinfectados. Se observó esto mismo en el grupo de efavirenz. La exposición farmacocinética de rilpivirina fue similar en los pacientes coinfectados y en los no coinfectados.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay un antídoto específico para la sobredosis de EDURANT. La experiencia en relación con la sobredosis de EDURANT en el ser humano es limitada. El tratamiento de la sobredosis de EDURANT 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. También puede administrarse carbón activado para facilitar la eliminación del principio activo no absorbido. 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

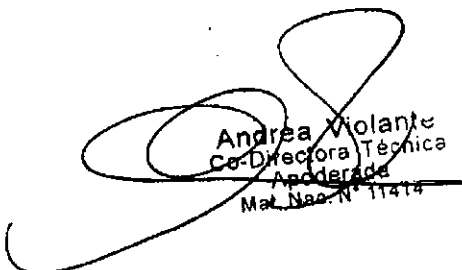
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar por debajo de 30°C.



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3820



Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico

Elaborado en JANSSEN-CILAG S.p.A.,

Vía C. Janssen

Borgo S. Michele

04010 Latina

ITALIA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

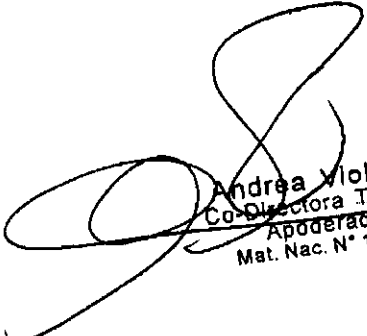
Mendoza 1259,

(1428) Buenos Aires

ARGENTINA

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: / /


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
ApoDERADA
Mat. Nac. N° 11414



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-006767-12-5

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3820, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: EDURANT.

Nombre/s genérico/s: RILPIVIRINA CLORHIDRATO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JANSSEN CILAG S.p.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA C. JANSSEN, BORGO SAN MICHELE, 04010 LATINA, ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA Nº 8, KM. 63.500, PILAR, PROVINCIA BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: EDURANT.

Clasificación ATC: J05AG05.

Indicación/es autorizada/s: EN COMBINACIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES, ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA DE TIPO 1 (VIH1) EN PACIENTES ADULTOS CON UNA CARGA VIRAL DE ARN DE VIH MENOR O IGUAL A 100.000 COPIAS/ML QUE NO HAN RECIBIDO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL PREVIAMENTE (NAIVE). AL IGUAL QUE CON OTROS MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES, SE DEBE USAR UNA PRUEBA DE RESISTENCIA GENOTÍPICA COMO GUÍA PARA LA UTILIZACIÓN DEL MISMO.

Concentración/es: 25 mg DE RILPIVIRINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: RILPIVIRINA 25 mg (COMO CLORHIDRATO).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.1 mg, CROSCARMELOSA SODICA 6.05 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 55.145 mg, POVIDONA K 30 3.25 mg, POLISORBATO 20 0.35 mg, MATERIAL DE RECUBRIMIENTO COLOR BLANCO (LACTOSA MONOHIDRATO, HIPROMELOSA 2910, DIOXIDO DE TITANIO, MACROGOL 3000, TRIACETINA) 4.40 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA SILIFICADA 16.605 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD (HDPE) CON CERRADURA DE POLIPROPILENO RESISTENTE PARA NIÑOS.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN FRASCO ORIGINAL PROTEGER DE LA LUZ., HASTA TEMPERATURA AMBIENTE DE 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: ITALIA.

País de procedencia: ITALIA Y BELGICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JANSSEN CILAG S.p.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA C. JANSSEN, BORGIO SAN MICHELE, 04010 LATINA, ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA Nº 8, KM. 63.500, PILAR, PROVINCIA BUENOS AIRES.

Se extiende a JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. el Certificado Nº **57174**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

mes de 17 JUN 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **3820**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.