ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EDURANT 25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conţine rilpivirină 25 mg, sub formă de clorhidrat de rilpivirină.

Excipienţi cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conţine lactoză monohidrat 56 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat
Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu dimensiunea de 6,4 mm, marcate cu “TMC” pe una dintre feţe şi cu “25” pe cealaltă faţă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

EDURANT, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, este indicat pentru tratamentul infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane tip 1 (HIV-1) la pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, netrataţi anterior cu medicamente antiretrovirale, cu o încărcătură virală ARN HIV-1≤ 100000 copii/ml.

Utilizarea EDURANT trebuie să fie ghidată de testarea genotipică a rezistenţei (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie iniţiat de către un medic cu experienţă în tratamentul infecţiei cu HIV.

Doze
Doza recomandată de EDURANT este un comprimat de 25 mg o dată pe zi. EDURANT **trebuie administrat împreună cu alimente** (vezi pct. 5.2).

Ajustarea dozei
Doza de EDURANT trebuie crescută la 50 mg (două comprimate de 25 mg fiecare) administrat o dată pe zi, la pacienţii cărora li se administrează concomitent rifabutină. Când administrarea concomitentă de rifabutină este oprită, doza de EDURANT trebuie scăzută la 25 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.5).

Doze omise
Dacă pacientul a omis o doză de EDURANT şi realizează acest lucru în decurs de 12 ore faţă de momentul la care trebuia administrată doza, pacientul trebuie să ia doza de medicament cât mai curând posibil, împreună cu alimente şi apoi să continue schema obişnuită de administrare. Dacă pacientul a omis o doză de EDURANT şi realizează acest lucru după mai mult de 12 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă, ci îşi va relua schema obişnuită de administrare.

Dacă un pacient prezintă vărsături în decurs de 4 ore de la administrarea medicamentului, trebuie să ia un alt comprimat de EDURANT, împreună cu alimente. Dacă un pacient prezintă vărsături după mai mult de 4 ore de la administrarea medicamentului, nu este necesar ca pacientul să ia o altă doză de EDURANT până la următoarea doză programată.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

Există informaţii limitate privind utilizarea EDURANT la pacienţii cu vârsta > 65 ani. Nu este necesară ajustarea dozei de EDURANT la pacienţii vârstnici (vezi pct. 5.2). EDURANT trebuie utilizat cu precauţie la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă renală

EDURANT a fost studiat preponderent la pacienţii cu funcţie renală normală. Nu este necesară ajustarea dozei de rilpivirină la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. La pacienţii cu insuficienţă renală severă sau boală renală în stadiu terminal, rilpivirina trebuie utilizată cu precauţie. La pacienţii cu insuficienţă renală severă sau boală renală în stadiu terminal, asocierea dintre rilpivirină şi un inhibitor puternic al CYP3A (de exemplu, un inhibitor de proteaza HIV potenţat de ritonavir) trebuie utilizată numai dacă beneficiile terapeutice depăşesc riscurile (vezi pct. 5.2).

Tratamentul cu rilpivirină a determinat creşteri uşoare precoce ale valorilor medii ale creatininei serice, valori ce au rămas nemodificate de-a lungul timpului şi nu au fost considerate clinic relevante (vezi pct. 4.8).

Insuficienţă hepatică

Există date limitate privind utilizarea EDURANT la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasa A sau B conform clasificării Child-Pugh). Nu este necesară ajustarea dozei de EDURANT la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. EDURANT trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată. EDURANT nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). Prin urmare, EDURANT nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea EDURANT la copiii şi adolescenţii cu vârsta < 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

EDURANT se administrează pe cale orală, o dată pe zi, **împreună cu alimente** (vezi pct. 5.2). Se recomandă ca la administrarea comprimatelor filmate, acestea să fie înghiţite întregi cu apă şi să nu fie mestecate sau sfărâmate.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

EDURANT nu trebuie administrat concomitent cu următoarele medicamente, deoarece pot să apară scăderi semnificative ale concentraţiilor plasmatice de rilpivirină (ca urmare a inducţiei enzimatice a CYP3A sau a creşterii pH-ului gastric), ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic al EDURANT (vezi pct.4.5):

- anticonvulsivante precum carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină
- antimicobacteriene precum rifampicină, rifapentină
- inhibitori ai pompei de protoni, precum omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- glucocorticoidul sistemic dexametazonă, cu excepţia tratamentului cu doză unică
- sunătoare (*Hypericum perforatum*).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Deşi s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanţial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

Eşecul virusologic şi dezvoltarea rezistenţei
EDURANT nu a fost evaluat la pacienţii cu eşec virusologic anterior la orice altă schemă terapeutică antiretrovirală. Lista mutaţiilor de rezistenţă asociate rilpivirinei prezentată la pct. 5.1 are numai rolul de a orienta utilizarea EDURANT la pacienţii netrataţi anterior.

În analiza de eficacitate coroborată a studiilor de fază III cu durată de 96 de săptămâni desfășurate la adulți, pacienţii trataţi cu rilpivirină cu o încărcătură virală iniţială ARN HIV-1 > 100000 copii/ml au prezentat un risc mai mare de eşec virusologic (18,2% la pacienţii din braţul de tratament cu rilpivirină faţă de 7,9% la pacienţii din braţul de tratament cu efavirenz) comparativ cu pacienţii cu o încărcătură virală iniţială ARN HIV-1 ≤ 100000 copii/ml (5,7% la pacienţii din braţul de tratament cu rilpivirină faţă de 3,6% la pacienţii din braţul de tratament cu efavirenz). Cel mai mare risc de apariţie a eşecului virusologic la pacienţii din braţul de tratament cu rilpivirină a fost observat în primele 48 de săptămâni ale acestor studii (vezi pct. 5.1). Pacienţii cu o încărcătură virală iniţială
ARN HIV-1 > 100000 copii/ml care au prezentat eşec virusologic, au avut o rată mai mare de apariţie a rezistenţei la tratamentul cu medicamente aparţinând clasei de inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT). Mai mulţi pacienţi care au înregistrat eşec virusologic la tratamentul cu rilpivirină decât cei care au înregistrat eşec virusologic la tratamentul cu efavirenz au dezvoltat rezistenţă asociată la lamivudină/emtricitabină (vezi pct. 5.1).

În studiul C213, constatările la adolescenți (cu vârsta între 12 și până la 18 ani) au fost în general în concordanță cu aceste date (pentru detalii vezi pct. 5.1).

Doar adolescenții cu potențial de a avea o bună aderență la terapia antiretrovirală trebuie tratați cu rilpivirină, deoarece aderența suboptimală poate conduce la apariția rezistenței și pierderea opțiunilor terapeutice viitoare.

Similar altor medicamente antiretrovirale, testarea rezistenţei trebuie utilizată pentru a orienta utilizarea de rilpivirină (vezi pct. 5.1).

Cardiovascular
La doze mult mai mari decât cele terapeutice (75 şi 300 mg o dată pe zi), rilpivirina a fost asociată cu prelungirea intervalului QTc pe electrocardiogramă (ECG) (vezi pct. 4.5, 4.8 şi 5.2). La doza recomandată de 25 mg o dată pe zi, EDURANT nu este asociat cu un efect clinic relevant asupra intervalului QTc. EDURANT trebuie utilizat cu precauţie în cazul administrării concomitente cu medicamente cu un risc cunoscut de producere a torsadei vârfurilor.

Sindromul de reactivare imună
La pacienţii infectaţi cu HIV cu imunodeficienţă severă la momentul iniţierii TARC, poate să apară o reacţie inflamatorie la agenţi patogeni oportunişti asimptomatici sau reziduali şi să determine afecţiuni clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod caracteristic, astfel de reacţii au fost observate în primele săptămâni sau luni de la iniţierea TARC. Exemple relevante sunt retinita cu citomegalovirus, infecţiile micobacteriene generalizate şi/sau focale şi pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate şi trebuie instituit tratamentul atunci când este necesar.

De asemenea, a fost raportată apariţia de afecţiuni autoimune (cum ar fi boala Graves) în contextul reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat până la momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Informaţii importante privind unele componente ale EDURANT
EDURANT conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Medicamente care influenţează expunerea la rilpivirină
Rilpivirina este metabolizată în principal de către izoenzimele (CYP) 3A ale citocromului P450. Medicamentele care induc sau inhibă activitatea CYP3A pot influenţa, astfel, clearance-ul rilpivirinei (vezi pct. 5.2). S-a observat că administrarea concomitentă de rilpivirină şi medicamente care induc activitatea CYP3A scad concentraţiile plasmatice de rilpivirină, putând reduce efectul terapeutic al rilpivirinei.
S-a observat că administrarea concomitentă de rilpivirină şi medicamente care inhibă CYP3A cresc concentraţiile plasmatice de rilpivirină.
Administrarea concomitentă de rilpivirină şi medicamente care cresc pH-ul gastric poate determina concentraţii plasmatice scăzute de rilpivirină, putând reduce efectul terapeutic al EDURANT.

Medicamente influenţate de utilizarea rilpivirinei
La o doză de 25 mg o dată pe zi este puţin probabil ca rilpivirina să aibă efecte clinic relevante asupra expunerii medicamentelor metabolizate de către izoenzimele CYP.
Rilpivirina inhibă glicoproteina P *in vitro* (CI_{50} este 9,2 μM). Într-un studiu clinic, rilpivirina nu a afectat semnificativ farmacocinetica digoxinei. Totuşi, nu se poate exclude complet că rilpivirina poate creşte expunerea la alte medicamente transportate de glicoproteina P care sunt mai sensibile la inhibarea gp-P intestinale, de exemplu dabigatran etexilat.

Rilpivirina este un inhibitor *in vitro* al transportorului MATE-2K cu CI_{50} < 2,7 nM. Implicaţiile clinice ale acestei constatări nu sunt cunoscute în prezent.

Interacţiunile cunoscute şi cele teoretice cu anumite medicamente antiretrovirale şi non-antiretrovirale sunt enumerate în tabelul 1.

Tabel cu interacţiuni
Studii privind interacţiunile au fost efectuate doar la adulţi.

În tabelul 1 sunt enumerate interacţiunile dintre rilpivirină şi medicamentele administrate concomitent (creşterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, nicio modificare prin „↔”, nu este cazul prin „NA”, interval de încredere prin „IÎ”).

Tabelul 1: INTERACŢIUNI ŞI RECOMANDĂRI DE DOZAJ ÎN CAZUL ADMINISTRĂRII CONCOMITENTE CU ALTE MEDICAMENTE		
Medicamente clasificate în funcţie de aria terapeutică	**Interacţiune Media geometrică a modificării (%)**	**Recomandări privind administrarea concomitentă**
ANTIINFECŢIOASE		
Antiretrovirale		
HIV INRT/IN[t]RT		
Didanozină*[#] 400 mg o dată pe zi	ASC didanozină ↑ 12% C_{min} didanozină NA C_{max} didanozină ↔ ASC rilpivirină ↔ C_{min} rilpivirină ↔ C_{max} rilpivirină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei. Didanozina trebuie administrată cu cel puţin două ore înainte sau cel puţin patru ore după administrarea derilpivirină.
Fumarat de tenofovir disoproxil *[#] 300 mg o dată pe zi	ASC tenofovir ↑ 23% C_{min} tenofovir ↑ 24% C_{max} tenofovir ↑ 19% ASC rilpivirină ↔ C_{min} rilpivirină ↔ C_{max} rilpivirină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Alţi INRT (abacavir, emtricitabină, lamivudină, stavudină şi zidovudină)	Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacţiuni medicamentoase clinic relevante.	Nu este necesară ajustarea dozei.

HIV INNRT		
INNRT (delavirdină, efavirenz, etravirină, nevirapină)	Nu au fost studiate.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de rilpivirină cu alte INNRT.
IP HIV administraţi concomitent cu o doză mică de ritonavir		
Darunavir/ritonavir*# 800/100 mg o dată pe zi	ASC darunavir ↔ C_{min} darunavir ↓ 11% C_{max} darunavir ↔ ASC rilpivirină ↑ 130% C_{min} rilpivirină ↑ 178% C_{max} rilpivirină ↑ 79% (inhibarea izoenzimelor CYP3A)	Administrarea concomitentă de rilpivirină cu IP potenţaţi cu ritonavir determină creşterea concentraţiilor plasmatice de rilpivirină, fără a fi necesară ajustarea dozei.
Lopinavir/ritonavir (capsule moi)*# 400/100 mg de două ori pe zi	ASC lopinavir ↔ C_{min} lopinavir ↓ 11% C_{max} lopinavir ↔ ASC rilpivirină ↑ 52% C_{min} rilpivirină ↑ 74% C_{max} rilpivirină ↑ 29% (inhibarea izoenzimelor CYP3A)	
Alţi IP potenţaţi (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Nu au fost studiate.	
IP HIV – fără administrare concomitentă cu o doză mică de ritonavir		
IP nepotenţaţi (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Nu au fost studiate. Se anticipează o expunere crescută la rilpivirină. (inhibarea izoenzimelor CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Antagonişti ai CCR5		
Maraviroc	Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacţiuni medicamentoase clinic relevante.	Nu este necesară ajustarea dozei.
HIV Inhibitorii de integrază		
Raltegravir*	ASC raltegravir ↑ 9% C_{min} raltegravir ↑ 27% C_{max} raltegravir ↑ 10% ASC rilpivirină ↔ C_{min} rilpivirină ↔ C_{max} rilpivirină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Alte antivirale		
Ribavirină	Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacţiuni medicamentoase clinic relevante.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Telaprevir* 750 mg o dată la 8 ore	ASC telaprevir ↓ 5% C_{min} telaprevir ↓ 11% C_{max} telaprevir ↓ 3% ASC rilpivirină ↑ 78% C_{min} rilpivirină ↑ 93% C_{max} rilpivirină ↑ 49%	Nu este necesară ajustarea dozei.
ALTE MEDICAMENTE		
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină Oxcarbazepină Fenobarbital Fenitoină	Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea semnificativă a concentraţiilor plasmatice de rilpivirină. (inducţia izoenzimelor CYP3A)	Rilpivirina nu trebuie utilizată cocomitent cu aceste anticonvulsivante deoarece administrarea concomitentă poate determina pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3).

MEDICAMENTE ANTIFUNGICE DE TIP DERIVAŢI DE AZOL		
Ketoconazol*[#] 400 mg o dată pe zi	ASC ketoconazol ↓ 24% C_{min} ketoconazol ↓ 66% C_{max} ketoconazol ↔ (inducţia CYP3A ca urmare a dozei mari de rilpivirină utilizată în studiu) ASC rilpivirină ↑ 49% C_{min} rilpivirină ↑ 76% C_{max} rilpivirină ↑ 30% (inhibarea izoenzimelor CYP3A)	La doza recomandată de 25 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei atunci când rilpivirina este administrată concomitent cu ketoconazol.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Nu au fost studiate. Administrarea concomitentă a EDURANT cu medicamente antifungice de tip derivaţi de azol poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice de rilpivirină. (inhibarea izoenzimelor CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
ANTIMICOBACTERIENE		
Rifabutină* 300 mg o dată pe zi[†] 300 mg odată pe zi (+ 25 mg rilpivirină o dată pe zi) 300 mg once daily (+ 50 mg rilpivirină o dată pe zi)	ASC rifabutină ↔ C_{min} rifabutină ↔ C_{max} rifabutină ↔ ASC 25-*O*-desacetil-rifabutină ↔ C_{min} 25-*O*-desacetil-rifabutină ↔ C_{max} 25-*O*-desacetil-rifabutină ↔ ASC rilpivirină ↓ 42% C_{min} rilpivirină ↓ 48% C_{max} rilpivirină ↓ 31% ASC rilpivirină ↑ 46%* C_{min} rilpivirină ↔* C_{max} rilpivirină ↑ 43%* *comparativ cu rilpivirină 25 mg o dată pe zi administrată singură (inducţia izoenzimelor CYP3A)	Pe parcursul administrării concomitente de rilpivirină cu rifabutină, doza de rilpivirină trebuie crescută de la 25 mg o dată pe zi la 50 mg o dată pe zi. Când administrarea concomitentă de rifabutină este oprită, doza de rilpivirină trebuie scăzută la 25 mg o dată pe zi.
Rifampicină*[#] 600 mg o dată pe zi	ASC rifampicină ↔ C_{min} rifampicină NA C_{max} rifampicină ↔ ASC 25-desacetil-rifampicină ↓ 9% C_{min} 25-desacetil-rifampicină NA C_{max} 25-desacetil-rifampicină ↔ ASC rilpivirină ↓ 80% C_{min} rilpivirină ↓ 89% C_{max} rilpivirină ↓ 69% (inducţia izoenzimelor CYP3A)	Rilpivirina nu trebuie utilizată concomitent cu rifampicină deoarece administrarea concomitentă este posibil să determine pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3)..
Rifapentină	Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea semnificativă a concentraţiilor plasmatice de rilpivirină. (inducţia izoenzimelor CYP3A)	Rilpivirina nu trebuie utilizată concimitent cu rifapentină deoarece administrarea concomitentă este posibil să determine pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3)..

ANTIBIOTICE MACROLIDICE		
Claritromicină Eritromicină	Nu au fost studiate. Se anticipează creşterea expunerii la rilpivirină. (inhibarea izoenzimelor CYP3A)	Dacă este posibil, trebuie avute în vedere alternative precum azitromicina.
GLUCOCORTICOIZI		
Dexametazonă (sistemică, cu excepţia administrării unei doze unice)	Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea dependentă de doză a concentraţiilor plasmatice de rilpivirină. (inducţia izoenzimelor CYP3A)	Rilpivirina nu trebuie utilizată concomitent cu dexametazona sistemică (cu excepţia unei doze unice) deoarece administrarea concomitentă poate determina pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3). Trebuie avute în vedere alternative, în special în cazul utilizării de lungă durată.
INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI		
Omeprazol*# 20 mg o dată pe zi	ASC omeprazol ↓ 14% C_{min} omeprazol NA C_{max} omeprazol ↓ 14% ASC rilpivirină ↓ 40% C_{min} rilpivirină ↓ 33% C_{max} rilpivirină ↓ 40% (absorbţie redusă din cauza creşterii pH-ului gastric)	Rilpivirina nu trebuie utilizată concomitent cu inhibitori ai pompei de protoni deoarece administrarea concomitentă este posibil să determine pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3).
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea semnificativă a concentraţiilor plasmatice de rilpivirină. (absorbţie redusă din cauza creşterii pH-ului gastric)	
ANTAGONIŞTI AI RECEPTORILOR H_2		
Famotidină*# 40 mg doză unică administrată cu 12 ore înainte de rilpivirină	ASC rilpivirină ↓ 9% C_{min} rilpivirină NA C_{max} rilpivirină ↔	Administrarea concomitentă de rilpivirină şi antagonişti de receptor H_2 trebuie utilizată cu prudenţă deosebită. Trebuie utilizaţi doar antagoniştii receptorilor H_2 care se pot administra o dată pe zi. Trebuie respectat un regim strict de dozaj, cu administrarea antagoniştilor receptorului H_2 cu cel puţin 12 ore înainte sau cu cel puţin 4 ore după administrarea de rilpivirină.
Famotidină*# 40 mg doză unică administrată cu 2 ore înainte de rilpivirină	ASC rilpivirină ↓ 76% C_{min} rilpivirină NA C_{max} rilpivirină ↓ 85% (absorbţie redusă din cauza creşterii pH-ului gastric)	
Famotidină*# 40 mg doză unică administrată la 4 ore după rilpivirină	ASC rilpivirină ↑ 13% C_{min} rilpivirină NA C_{max} rilpivirină ↑ 21%	
Cimetidină Nizatidină Ranitidină	Nu au fost studiate. (absorbţie redusă din cauza creşterii pH-ului gastric)	
ANTIACIDE		
Antiacide (de exemplu hidroxid de aluminiu sau magneziu, carbonat de calciu)	Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea semnificativă a concentraţiilor plasmatice ale rilpivirinei. (absorbţie redusă din cauza creşterii pH-ului gastric)	Administrarea concomitentă de rilpivirină şi antiacide trebuie utilizată cu prudenţă deosebită. Antiacidele trebuie administrate numai cu cel puţin 2 ore înainte sau cu cel puţin 4 ore după administrarea de rilpivirină.

ANALGEZICE DE TIP NARCOTIC		
Metadonă* 60-100 mg o dată pe zi, doză individualizată	ASC R(-) metadonă ↓ 16% C_{min} R(-) metadonă ↓ 22% C_{max} R(-) methadone ↓ 14% ASC rilpivirină ↔* C_{min} rilpivirină ↔* C_{max} rilpivirină ↔* * pe baza determinărilor anterioare	Nu este necesară ajustarea dozei la iniţierea administrării concomitente de metadonă cu rilpivirină. Cu toate acestea, se recomandă monitorizare clinică deoarece terapia de întreţinere cu metadonă poate necesita ajustări la unii pacienţi.
ANTIARITMICE		
Digoxină*	ASC digoxină ↔ C_{min} digoxină NA C_{max} digoxină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei
ANTICOAGULANTE		
Dabigatran etexilat	Nu au fost studiate. Nu poate fi exclus riscul de creştere a concentraţiilor plasmatice ale dabigatran. (inhibarea gp-P intestinale)	Administrarea concomitentă de rilpivirină şi dabigatran etexilat trebuie utilizată cu prudenţă.
ANTIDIABETICE		
Metformină* 850 mg doză unică	metformină AUC ↔ metformină C_{min} NA metformină C_{max} ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
PRODUSE PE BAZĂ DE PLANTE MEDICINALE		
Sunătoare *(Hypericum perforatum)*	Nu au fost studiate. Se anticipează scăderi semnificative ale concentraţiilor plasmatice de rilpivirină. (inducţia izoenzimelor CYP3A)	Rilpivirina nu trebuie utilizată concomitent cu produse ce conţin sunătoare, deoarece administrarea concomitentă poate determina pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3).
ANALGEZICE		
Paracetamol*# 500 mg doză unică	ASC paracetamol ↔ C_{min} paracetamol NA C_{max} paracetamol ↔ ASC rilpivirină ↔ C_{min} rilpivirină ↑ 26% C_{max} rilpivirină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
CONTRACEPTIVE ORALE		
Etinilestradiol* 0,035 mg o dată pe zi Noretindronă* 1 mg o dată pe zi	ASC etinilestradiol ↔ C_{min} etinilestradiol ↔ C_{max} etinilestradiol ↑ 17% ASC noretindronă ↔ C_{min} noretindronă ↔ C_{max} noretindronă ↔ ASC rilpivirină ↔* C_{min} rilpivirină ↔* C_{max} rilpivirină ↔* * pe baza determinărilor anterioare	Nu este necesară ajustarea dozei.
INHIBITORI AI HMG Co-A REDUCTAZEI		
Atorvastatină*# 40 mg o dată pe zi	ASC atorvastatină ↔ C_{min} atorvastatină ↓ 15% C_{max} atorvastatină ↑ 35% rilpivirină ASC ↔ C_{min} rilpivirină ↔ C_{max} rilpivirină ↓ 9%	Nu este necesară ajustarea dozei.
INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEI TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# 50 mg doză unică	ASC sildenafil ↔ C_{min} sildenafil NA C_{max} sildenafil ↔ ASC rilpivirină ↔ C_{min} rilpivirină ↔ C_{max} rilpivirină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.

Vardenafil Tadalafil	Nu au fost studiate.	Nu este necesară ajustarea dozei.

* Interacţiunea dintre rilpivirină şi medicament a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic. Toate celelalte interacţiuni medicamentoase prezentate sunt anticipate.

\# Acest studiu de interacţiune a fost efectuat cu o doză mai mare decât cea recomandată pentru rilpivirină, evaluând asftel efectul maxim asupra medicamentului administrat concomitent. Recomandarea de dozaj este valabilă pentru doza recomandată de rilpivirină, de 25 mg o dată pe zi.

† Acest studiu de interacţiune a fost efectuat cu o doză mai mare decât cea recomandată pentru rilpivirină.

Medicamente care prelungesc intervalul QT
Există informaţii limitate cu privire la potenţialul unei interacţiuni farmacodinamice între rilpivirină şi medicamente care prelungesc intervalul QTc pe ECG. Într-un studiu la subiecţi sănătoşi, s-a demonstrat că doze de rilpivirină mult mai mari decât cele terapeutice (75 mg o dată pe zi şi 300 mg o dată pe zi) determină prelungirea intervalului QTc pe ECG (vezi pct. 5.1). EDURANT trebuie utilizat cu prudenţă atunci când este administrat în asociere cu un medicament cu un risc cunoscut de torsada vârfurilor.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Nu sunt disponibile date sau acestea sunt limitate (mai puțin de 300 rezultate la gravide) privind utilizarea rilpivirinei la femeile gravide.
Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct 5.3).
Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea EDURANT în timpul sarcinii.

Alăptarea
Nu se cunoaşte dacă rilpivirina se elimină în laptele uman. La şobolani, rilpivirina se elimină în lapte. Atât din cauza riscului potenţial de transmitere a HIV, cât şi potenţialului de reacţii adverse la copiii alăptaţi, mamele trebuie sfătuite să nu alăpteze dacă utilizează rilpivirină.

Fertilitatea
Nu sunt disponibile date privind efectul rilpivirinei asupra fertilităţii la om. În studiile la animale nu au fost observate efecte clinic relevante asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

EDURANT nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.Cu toate acestea, la unii pacienţi trataţi cu EDURANT s-au raportat fatigabilitate, ameţeală şi somnolenţă şi trebuie avute în vedere la evaluarea capacităţii pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Pe parcursul programului de dezvoltare clinică, (1368 de pacienţi din studiile controlate de fază III, TMC278-C209 (ECHO) şi TMC278-C215 (THRIVE)), ,55,7% dintre subiecţi au prezentat cel puţin o reacţie adversă la medicament (vezi pct.5.1). Reacţiile adverse la medicament (RAM) (≥ 2%) cel mai frecvent raportate care au fost cel puţin de intensitate moderată au fost: depresie (4,1%), cefalee (3,5%), insomnie (3,5%), erupţii cutanate tranzitorii (2,3%), şi dureri abdominale (2,0%). Cele mai frecvente RAM grave asociate tratamentului au fost raportate la 7 (1,0%) dintre pacienţii trataţi cu rilpivirină. Durata mediană a expunerii la pacienţii din braţul de tratament cu rilpivirină şi braţul de tratament cu efavirenz a fost de 104,3 şi, respectiv 104,1 de săptămâni. Cele mai multe RAM au apărut în primele 48 de săptămâni de tratament.

Valorile anormale ale analizelor de laborator (grad 3 sau 4), selectate, apărute în urma tratamentului şi care sunt considerate ca fiind RAM, raportate la pacienții trataţi cu EDURANT au fost valori crescute ale amilazei pancreatice (3,8%), valori crescute ale AST (2,3%), valori crescute ale ALT (1,6%),

valori crescute ale colesterolului LDL (în condiţii de repaus alimentar, 1,5%), număr scăzut de leucocite (1,2%), valori crescute ale lipazelor (0,9%), valori crescute ale bilirubinemiei (0,7%), valori crescute ale trigliceridelor (în condiţii de repaus alimentar, 0,6%), valori scăzute ale hemoglobinei (0,1%), număr scăzut de trombocite (0,1%) şi valori crescute ale colesterolului total (în condiţii de repaus alimentar, 0,1%).

Rezumatul reacţiilor adverse sub formă de tabel

RAM raportate la pacienţii adulţi trataţi cu rilpivirină sunt prezentate în Tabelul 2. RAM sunt clasificate pe aparate, sisteme şi organe (ASO) şi în funcţie de frecvenţă. Frecvenţele sunt definite ca foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10) şi mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, RAM sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenţei.

Tabelul 2: RAM raportate la pacienţii adulţi infectaţi cu HIV-1 netrataţi anterior cu antiretrovirale şi care au fost trataţi cu rilpivirină (date cumulate din studiile de fază III ECHO şi THRIVE la săptămâna 96) N = 686

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe (ASO)	**Categoria de frecvenţă**	**RAM (Rilpivirină+ ROB)**
Tulburări hematologice şi ale sistemului limfatic	frecvente	număr scăzut de leucocite valori scăzute ale hemoglobinei număr scăzut de trombocite
Tulburări ale sistemului imunitar	mai puţin frecvente	sindrom de reactivare imună
Tulburări metabolice şi de nutriţie	foarte frecvente	valori crescute ale colesterolului total (în condiţii de repaus alimentar) valori crescute ale LDL-colesterolului (în condiţii de repaus alimentar)
	frecvente	apetit alimentar redus concentraţii crescute ale trigliceridelor (în condiţii de repaus alimentar)
Tulburări psihice	foarte frecvente	insomnie
	frecvente	vise anormale depresie tulburări ale somnului stare depresivă
Tulburări ale sistemului nervos	foarte frevente	cefalee amețeală
	frecvente	somnolenţă
Tulburări gastro-intestinale	foarte frecvente	greaţă concentraţii crescute ale amilazei pancreatice
	frecvente	dureri abdominale vărsături concentraţii crescute ale lipazei disconfort abdominal xerostomie
Afecţiuni hepato-biliare	foarte frecvente	concentraţii crescute ale transaminazelor
	frecvente	valori crescute ale bilirubinemiei
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	frecvente	erupţii cutanate tranzitorii
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	frecvente	fatigabilitate

ROB = regim optimizat de bază
N = număr de subiecţi

Valori anormale ale analizelor de laborator

În analiza la săptămâna 96 a studiilor clinice de fază III ECHO şi THRIVE la pacienţii din braţul de tratament cu rilpivirină, modificarea medie faţă de valorile iniţiale ale colesterolului total (în condiţii de repaus alimentar) a fost de 5 mg/dl, pentru HDL-colesterol (în condiţii de repaus alimentar) de 4 mg/dl, pentru LDL-colesterol (în condiţii de repaus alimentar) de 1 mg/dl, iar pentru trigliceride (în condiţii de repaus alimentar) de -7 mg/dl.

Descrierea anumitor reacţii adverse
Sindromul de reactivare imunitară
La pacienţii infectaţi cu HIV, cu imunodeficienţă severă la momentul iniţierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacţie inflamatorie la infecţii oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, a fost raportată apariţia de afecţiuni autoimune (cum ar fi boala Graves); cu toate acestea, timpul raportat faţă de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Copii şi adolescenţi (cu vârsta între 12 și până la 18 ani)
Evaluarea siguranței are la bază analiza la 48 săptămâni din studiul TMC278-C213, un studiu de fază 2, deschis, cu un singur braț de tratament, în care 36 pacienți adolescenți cu infecție HIV-1, netrataţi anterior cu antiretrovirale și cu greutatea corporală de minimum 32 kg au fost tratați cu rilpivirină (25 mg o dată pe zi) în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 5.1). Durata mediană de expunere a pacienților a fost de 63,5 săptămâni. Nu au existat pacienți care să întrerupă tratamentul din cauza RAM. Nu au fost identificate RAM noi comparativ cu cele observate la pacienții adulți.

Majoritatea RAM au fost de Grad 1 sau 2. Cel mai frecvent raportate RAM (toate gradele, în procent mai mare sau egal cu 10%) au fost cefaleea (19,4%), depresia (19,4%), somnolența (13,9%) și greața (11,1%). Nu au fost raportate anomalii ale valorilor de laborator de grad 3-4 pentru valorile AST/ALT sau RAM de grad 3-4 pentru valori crescute ale transaminazelor.

Siguranţa şi eficacitatea rilpivirinei la copiii şi adolescenţii cu vârsta < 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Alte grupe speciale de pacienţi
Pacienţii infectaţi concomitent cu virusul hepatitic B şi/sau virusul hepatitic C
La pacienţii infectaţi concomitent cu virusul hepatitic B sau C trataţi cu rilpivirină incidenţa creşterii valorilor enzimelor hepatice a fost mai mare decât la pacienţii la care s-a administrat rilpivirină, dar care nu aveau o infecţie concomitentă. Această constatare a fost valabilă şi pentru braţul de tratament cu efavirenz. Expunerea farmacocinetică a rilpivirinei la pacienţii cu o infecţie concomitentă a fost comparabilă cu cea la pacienţii fără infecţie concomitentă.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Este importantă raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu EDURANT. Experienţa privind supradozajul cu rilpivirină la om este limitată. Simptomele supradozajului pot include cefalee, greață, amețeală și/sau vise anormale. Tratamentul supradozajului cu rilpivirină constă din măsuri generale de susţinere, inclusiv monitorizarea semnelor vitale şi ECG (intervalul QT) precum şi a stării clinice a pacientului. Se poate administra cărbune activat pentru a ajuta la eliminarea substanţei active neabsorbite. Deoarece rilpivirina este puternic legată de proteinele plasmatice, este puţin probabil ca dializa să ducă la eliminarea semnificativă a substanţei active.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic, inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei , codul ATC: J05AG05.

Mecanism de acţiune
Rilpivirina este un INNRT diarilpirimidinic al HIV-1. Activitatea rilpivirinei este mediată prin inhibarea necompetitivă a reverstranscriptazei (RT) HIV-1. Rilpivirina nu inhibă polimerazele celulare α, β şi γ ale ADN-ului uman.

Activitatea antivirală *in vitro*
Rilpivirina a prezentat activitate împotriva tulpinilor de laborator HIV-1 de tip sălbatic într-o linie de celule T infectate acut, cu o valoare mediană CE_{50} pentru HIV-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Deşi rilpivirina a demonstrat *in vitro* o activitate limitată împotriva HIV-2, cu valori ale CE_{50} ce variază de la 2510 până la 10830 nM (între 920 şi 3970 ng/ml), în absenţa datelor clinice nu se recomandă tratamentul infecţiei cu HIV-2 folosind rilpivirina.

De asemenea, rilpivirina a demonstrat activitate antivirală împotriva unui număr mare de izolate primare HIV-1 grup M (subtipul A, B, C, D, F, G, H), cu valori ale CE_{50} ce variază de la 0,07 până la 1,01 nM (0,03 până la 0,37 ng/ml) şi izolate primare grup O cu valori ale CE_{50} ce variază de la 2,88 până la 8,45 nM (1,06 până la 3,10 ng/ml).

Rezistenţa
În cultură celulară
Au fost selectate în culturi de celule, tulpini rezistente la rilpivirină începând cu cele HIV-1 de tip sălbatic de diferite origini şi subtipuri precum şi HIV-1 rezistente la INNRT. Cel mai frecvent observate mutaţii asociate cu rezistenţa care au apărut au inclus L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C şi M230I.

Rezistenţa la rilpivirină a fost determinată ca o modificarea a valorii factorului de multiplicare (FM) al CE_{50} peste pragul biologic (BCO) al testului.

La subiecţii adulţi netrataţi anterior
Pentru analiza rezistenţei a fost folosită o definiţie mai largă a eşecului virusologic faţă de analiza principală a eficacităţii. În cadrul analizei coroborate a rezistenţei din studiile de fază III la săptămâna 48, un număr de 62 (dintr-un total de 72) eşecuri virusologice în braţul de tratament cu rilpivirină aveau date de rezistenţă la momentul iniţial şi la momentul eşecului. În această analiză, mutaţiile asociate rezistenţei (MAR) asociate cu rezistenţa la INNRT care au apărut în cel puţin 2 eşecuri virusologice la rilpivirină au fost: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I H221Y şi F227C. În cadrul studiilor, prezenţa mutaţiilor V90I şi V189I la momentul iniţial nu a influenţat răspunsul. Substituţia E138K a apărut cel mai frecvent în timpul tratamentului cu rilpivirină, asociată în mod frecvent cu substituţia M184I. În analiza la 48 de săptămâni, 31 dintre cei 62 de pacienţi cu eşec virusologic la rilpivirină au avut MAR concomitente la INNRT şi INRT; la 17 dintre cei 31 de pacienţi a fost observată asocierea de E138K şi M184I. Cele mai frecvente mutaţii au fost aceleaşi, atât în analiza de la săptămâna 48, cât şi la săptămâna 96.

În analiza de rezistenţă coroborată la săptămâna 96 au fost observate rate mai mici de eşec virusologic în ultimele 48 de săptămâni comparativ cu primele 48 de săptămâni ale tratamentului. În analiza de la săptămâna 48 până la săptămâna 96, au fost identificate 24 (3,5%), respectiv 14 (2,1%) eşecuri virusologice suplimentare la pacienţii din braţul de tratament cu rilpivirină, respectiv efavirenz. Dintre aceste eşecuri virusologice, 9 din 24 şi respectiv 4 din 14 au fost observate la pacienţi cu încărcătură virală iniţială < 100000 copii/ml.

Având în vedere toate datele disponibile *in vitro* şi *in vivo* la pacienţii netrataţi anterior, următoarele mutaţii asociate rezistenţei, atunci când sunt prezente la momentul iniţial, pot să influenţeze activitatea

rilpivirinei: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V189L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I şi M230L. Aceste mutaţii asociate rezistenţei la rilpivirină trebuie folosite numai pentru a orienta utilizarea EDURANT la pacienţii netrataţi anterior. Aceste mutaţii asociate rezistenţei provin din date *in vivo* obţinute numai de la pacienţi netrataţi anterior şi, în consecinţă, nu pot să fie utilizate pentru a anticipa activitatea rilpivirinei la subiecţii care au înregistrat eşec terapeutic la tratamentul cu medicamente antiretrovirale.

Similar altor medicamente antiretrovirale, testarea rezistenţei trebuie folosită pentru a orienta utilizarea EDURANT.

Rezistenţa încrucişată

Virus mutant la INNRT dependent de poziţionare

La un număr de 67 de tulpini de laborator de HIV 1 recombinant cu o mutaţie asociată rezistenţei în poziţiile RT asociate cu rezistenţa la INNRT, inclusiv cele mai frecvent întâlnite K103N şi Y181C, rilpivirina a demonstrat activitate antivirală împotriva a 64 (96%) dintre aceste tulpini. Singurele mutaţii asociate rezistenţei asociate cu o pierdere a sensibilităţii la rilpivirină au fost: K101P, Y181I şi Y181V. Substituţia K103N nu a determinat reducerea susceptibilităţii la rilpivirină de la sine, dar asocierea de K103N şi L100I a dus la o reducere de 7 ori a susceptibilităţii la rilpivirină.

Izolate clinice recombinante

Rilpivirina şi-a menţinut sensibilitatea (FM ≤ BCO) în cazul a 62% din 4786 izolate clinice recombinante de HIV-1 rezistente la efavirenz şi/sau nevirapină.

Tratamentul pacienţilor adulţi infectaţi cu HIV-1, netrataţi anterior

În analiza de rezistenţă coroborată la săptămâna 48 a studiilor de fază III (ECHO şi THRIVE), 42 dintre cei 86 de subiecţi cu eşec virusologic la rilpivirină au demonstrat apariţia rezistenţei la tratamentul cu rilpivirină (analiza genotipică). La aceşti pacienţi a fost observată apariţia rezistenţei fenotipice încrucişate la alţi INNRT, după cum urmează: 32/42 etravirină, 30/42 efavirenz şi 16/42 nevirapină. La pacienţii cu încărcătură virală iniţială≤ 100000 copii/ml, 9 din 27 de pacienţi cu eşec virusologic la rilpivirină au prezentat rezistenţă la tratamentul cu rilpivirină (analiza genotipică), cu următoarea frecvenţă de apariţie a rezistenţei fenotipice încrucişate: 4/9 etravirină, 3/9 efavirenz şi 1/9 nevirapină.

Efecte asupra electrocardiogramei

Efectul rilpivirinei la doza recomandată de 25 mg o dată pe zi asupra intervalului QTcF a fost evaluat într-un studiu randomizat, controlat placebo şi activ (moxifloxacină 400 mg o dată pe zi) şi încrucişat, efectuat la 60 de adulţi sănătoşi, cu 13 măsurători într-un interval de 24 de ore de la atingerea stării de echilibru. La doza recomandată de 25 mg o dată pe zi, EDURANT nu este asociat cu un efect clinic relevant asupra intervalului QTc.

La adulţi sănătoşi, atunci când au fost administrate doze mult mai mari de rilpivirină decât doza terapeutică, de 75 mg o dată pe zi şi 300 mg o dată pe zi, diferenţele maxime ajustate în funcţie de durata medie (limita superioară a intervalului de încredere 95%) ale intervalul QTcF faţă de placebo după corecţia de bază a fost de 10,7 (15,3) şi, respectiv 23,3 (28,4) ms. Administrarea a 75 mg şi 300 mg de rilpivirină o dată pe zi a determinat o valoare medie a C_{max} la starea de echilibru de aproximativ 2,6 ori şi, respectiv 6,7 ori mai mare decât valoarea medie a C_{max} la starea de echilibru observată la doza recomandată de rilpivirină , de 25 mg o dată pe zi.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Pacienţi adulţi infectaţi cu HIV-1, netrataţi anterior

Dovezile privind eficacitatea rilpivirinei se bazează pe analiza datelor la săptămâna 96, provenind din 2 studii randomizate, de tip dublu-orb, controlate activ, de fază III, şi anume TMC278-C209 (ECHO) şi TMC278-C215 (THRIVE). Studiile au fost identice ca design, cu excepţiaregimului optimizat de bază (ROB). În analiza de eficacitate la săptămâna 96, rata răspunsului virusologic [încărcătură virală nedetectabilă confirmată (ARN HIV-1 < 50 copii/ml)] a fost evaluată la pacienţii trataţi cu rilpivirină 25 mg o dată pe zi adăugat unui ROB, în comparaţie cu pacienţii trataţi cu efavirenz 600 mg o dată pe

zi adăugat unui ROB. În fiecare dintre aceste studii s-a demonstrat o eficacitate similară a rilpivirinei, demonstrând astfel non-inferioritatea faţă de efavirenz.

Au fost incluşi pacienţi infectaţi cu HIV-1, netrataţi anterior cu antiretrovirale şi care aveau valori plasmatice de ARN HIV-1 ≥ 5000 copii/ml şi au fost evaluaţi pentru determinarea sensibilităţii la IN(t)RT şi pentru absenţa mutaţiilor specifice asociate cu rezistenţa la INNRT. În cadrul studiului ECHO, ROB a fost stabilit cu următoarele IN(t)RT: fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu emtricitabină. În cadrul studiului THRIVE, ROB a constat din 2 IN(t)RT stabiliţi de către investigator: fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu emtricitabină sau zidovudină în asociere cu lamivudină sau abacavir în asociere cu lamivudină. În studiul ECHO, repartizarea randomizată a fost stratificată în funcţie de screening-ul încărcăturii virale. În studiul THRIVE, repartizarea randomizată a fost stratificată în funcţie de screening-ul încărcăturii virale şi de ROB cu IN(t)RT.

Această analiză a inclus 690 de pacienţi în studiul ECHO şi 678 de pacienţi în studiul THRIVE, care au încheiat cele 96 de săptămâni de tratament sau au întrerupt prematur studiul.

În analiza coroborată a studiilor ECHO şi THRIVE, datele demografice şi parametrii la includerea în studiu au fost echilibrate între braţul de tratament cu rilpivirină şi braţul de tratament cu efavirenz. Tabelul 3 prezintă caracteristicile iniţiale ale bolii la pacienţii din braţele de tratament cu rilpivirină şi efavirenz.

Tabelul 3: Caracteristicile iniţiale ale bolii la subiecţii adulţi infectaţi cu HIV-1 şi netrataţi anterior cu antiretrovirale din studiile ECHO şi THRIVE (analiză coroborată)

	Date coroborate din studiile ECHO şi THRIVE	
	Rilpivirină + ROB **N = 686**	**Efavirenz + ROB** **N = 682**
Caracteristicile iniţiale ale bolii		
Valoarea mediană plasmatică iniţială a ARN HIV-1 (interval), $\log_{10}$ copii/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Valoarea mediană iniţială a numărului de celule CD4+ (interval), x 10^6 celule/l	249 (1-888)	260 (1-1137)
Procentul de subiecţi cu: Infecţie concomitentă cu virusul hepatitic B/C	7,3%	9,5%
Procentul de pacienţi cu următoarele scheme de regim optimizat de bază: fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu emtricitabină zidovudină în asociere cu lamivudină abacavir în asociere cu lamivudină	 80,2% 14,7% 5,1%	 80,1% 15,1% 4,8%

ROB=regim optimizat de bază

Tabelul 4 de mai jos prezintă rezultatele analizei de eficacitate la săptămâna 48 şi săptămâna 96, la pacienţii trataţi cu rilpivirină şi la cei trataţi cu efavirenz, provenite din datele coroborate din studiile ECHO şi THRIVE. Rata de răspuns (încărcătură virală nedetectabilă confirmată ARN HIV-1 < 50copii/ml) la săptămâna 96 a fost comparabilă între braţul de tratament cu rilpivirină şi braţul de tratament cu efavirenz. Incidenţa eşecului virusologic la săptămâna 96 a fost mai mare la pacienţii din braţul de tratament cu rilpivirină faţă de pacienţii din braţul de tratament cu efavirenz; cu toate acestea, cele mai multe eşecuri virusologice au apărut în timpul primelor 48 de săptămâni de tratament. La 96 de săptămâni, întreruperea din cauza evenimentelor adverse a fost mai frecventă la pacienţii din braţul de tratament cu efavirenz faţă de braţul de tratament cu rilpivirină. Cele mai multe dintre aceste întreruperi au apărut în primele 48 de săptămâni de tratament.

Tabelul 4: Rezultatul virusologic al tratamentului la subiecţii adulţi repartizaţi randomizat în studiile ECHO şi THRIVE (date coroborate din analiza la săptămâna 48 (iniţial) şi săptămâna 96; ITT-TLOVR*)						
	Rezultatele analizei lasăptămâna 48			**Rezultatele analizei la săptămâna 96**		
	Rilpivirină + ROB N = 686	**Efavirenz + ROB N = 682**	**Diferenţa observată (IÎ 95%)[±]**	**Rilpivirină + ROB N = 686**	**Efavirenz + ROB N = 682**	**Diferenţa observată (IÎ 95%)[±]**
Răspuns (ARN HIV-1 < 50 copii/ml confirmat)[§#]	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)
Absenţa răspunsului						
Eşec virusologic[†]						
Global	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	ND	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	ND
≤ 100000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	ND	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	ND
> 100000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	ND	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	ND
Deces	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	ND	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	ND
Întrerupere din cauza evenimentelor adverse (EA)	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	ND	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	ND
Întrerupere din alte motive care nu ţin de evenimente adverse[¶]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND
Răspuns pe subcategorii						
Pe baza tratamentului de fond cu INRT						
Tenofovir/emtricitabină	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)
Zidovudină/lamivudină	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/lamivudină	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)
Pe baza încărcăturii virale iniţiale (copii/ml)						
≤ 100000	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)
> 100000	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)
Pe baza nivelului de celule CD4 (x 10^6celule/l)						
< 50	58,8% (20/34)	80,6% (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9% (19/34)	69,4% (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥ 50-< 200	80,4% (156/194)	81,7% (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1% (138/194)	74,9% (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200-< 350	86,9% (272/313)	82,4% (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5% (252/313)	79,5% (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥ 350	90,3% (130/144)	82,9% (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4% (123/144)	78,7% (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

N = număr de subiecţi pe grup de tratament; ND = nedeterminat

* Intenţie de tratament, durata până la pierderea răspunsului virologic.

± Pe baza aproximării uzuale

§ Subiecţii au înregistrat răspuns virologic (două încărcături virale consecutive < 50 copii/ml) pe care l-au menţinut până la săptămâna 48/96.

\# Diferenţa anticipată a ratelor de răspuns (IÎ 95%) pentru analiza la săptămâna 48: 1,6% (-2,2%; 5,3%) şi pentru analiza la săptămâna 96: -0,4% (-4,6%; 3,8%); ambele valori ale p < 0,0001 (non-inferioritate la limita de 12%) din modelul regresiei logistice, inclusiv factori şi studiu de stratificare.

† Include subiecţi cu rebound (încărcătură virală ≥ 50 copii/ml după ce au răspuns la tratament) sau care nu au obţinut supresie (încărcătură virală neconfirmată < 50 copii/ml care fie au continuat tratamentul, fie au întrerupt tratamentul din cauza absenţei sau pierderii eficacităţii)

¶ de exemplu pierduţi în perioada de urmărire, non-complianţă, retragerea consimţământului.

La săptămâna 96, modificarea medie faţă de valorile iniţiale ale numărului de celule CD4 + a fost +228 x 10^6 celule/l în braţul de tratament cu rilpivirină şi de +219 x 10^6 celule/l în braţul de tratament cu efavirenz în analiza coroborată a studiilor ECHO şi THRIVE [diferenţă de tratament estimată (IÎ 95%): 11,3 (-6,8; 29,4)].

În tabelul 5 sunt prezentate rezultatele privind rezistenţa la pacienţii cu eşec virusologic definit prin protocol şi genotipurile pereche (la iniţiere şi eşec terapeutic) din analiza de rezistenţă coroborată la săptămâna 96.

Tabelul 5: Rezultatele privind rezistenţa în funcţie de regimul optimizat pe bază de INRT utilizat (date coroborate din studiile ECHO şi THRIVE din analiza de rezistenţă coroborată la săptămâna 96**)**				
	tenofovir/ emtricitabină	zidovudină/ lamivudină	abacavir/ lamivudină	Toate*
Pacienţi trataţi cu Rilpivirină				
Rezistenţă[#] la emtricitabină/lamivudină % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Rezistenţă la rilpivirină % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Pacienţi trataţi cu efavirenz				
Rezistenţă la emtricitabină/lamivudină % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Rezistenţă la efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Numărul pacienţilor cu eşec terapeutic şi genotipuri pereche (la iniţiere şi eşec terapeutic) a fost 71, 11 şi 4 pentru rilpivirină şi 30, 10 şi 2 pentru regimurile terapeutice cu efavirenz, tenofovir/emtricitabină, zidovudină/lamivudină şi, respectiv abacavir/lamivudină

\# Rezistenţa a fost definită ca apariţia oricărei mutaţii asociată cu rezistenţa şi eşec terapeutic.

În general, a fost observată apariţia rezistenţei încrucişate la un alt INNRT aprobat (etravirină, efavirenz, nevirapină) la acei pacienţi cu eşec terapeutic la rilpivirină şi care au dezvoltat rezistenţă la rilpivirină.

Studiul TMC278-C204 a fost un studiu randomizat, controlat activ, de fază IIb la pacienţi adulţi infectaţi cu HIV-1 şi netrataţi anterior cu antiretrovirale, alcătuit din 2 părţi: o etapă iniţială de tip parţial orb, pentru stabilire a dozei [tratament orb cu (rilpivirină)] până la 96 de săptămâni, urmată de o parte deschisă, de lungă durată. În etapa deschisă a studiului, pacienţii repartizaţi randomizat iniţial să li se administreze una dintre cele trei doze de rilpivirină, au fost trataţi toţi cu rilpivirină 25 mg o dată pe zi în plus faţă de ROB, după stabilirea dozei pentru studiile de fază III. În ambele etape ale studiului, la pacienţii din braţul de control s-a administrat efavirenz 600 mg o dată pe zi în plus faţă de ROB. ROB a inclus 2 IN(t)RT stabiliţi de către investigator: zidovudină în asociere cu lamivudină <u>sau</u> fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu emtricitabină.

Studiul TMC278-C204 a inclus 368 de pacienţii adulţi infectaţi cu HIV-1, netrataţi anterior, care aveau valori plasmatice ale ARN HIV-1 ≥ 5000 copii/ml, la care se administrase anterior ≤ 2 săptămâni de tratament cu un IN(t)RT sau inhibitor de protează, nu utilizaseră anterior INNRT, şi la care s-a determinat sensibilitatea la IN(t)RT şi absenţa mutaţiilor specifice asociate cu rezistenţa la INNRT.

La 96 de săptămâni procentul pacienţilor cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml trataţi cu rilpivirină 25 mg (N = 93) comparativ cu pacienţii trataţi cu efavirenz (N = 89) a fost de 76% şi, respectiv 71%. Creşterea medie faţă de momentul iniţial a numărului de celule CD4 + a fost de 146 x 10^6 celule/l la pacienţii trataţi cu rilpivirină 25 mg şi de 160 x 10^6 celule/l la pacienţii trataţi cu efavirenz.

Dintre acei pacienţi care au răspuns la tratament la săptămâna 96, un procent de 74% dintre pacienţii care au primit rilpivirină au rămas cu încărcătură virală nedetectabilă (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) la săptămâna 240 faţă de 81% dintre pacienţii care au primit efavirenz. Nu au fost identificate probleme referitoare la siguranţă în cadrul analizei din săptămâna 240.

Copii şi adolescenţi
Farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea tratamentului cu rilpivirină 25 mg administrat o dată pe zi, în asociere cu ROB la alegerea investigatorului care conține doi INRT, au fost evaluate în studiul TMC278 C213, un sudiu de fază II, deschis, cu un singur braț de tratament, desfășurat la adolescenți cu infecție HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale și cu greutatea corporală de minimum 32 kg. Această analiză a inclus 36 pacienți care au efectuat cel puțin 48 săptămâni de tratament sau au întrerupt tratamentul mai devreme.

Vârsta medie a celor 36 subiecți a fost de 14,5 ani (interval: 12 -17 ani), iar 55,6% erau de sex feminin, 88,9% erau de culoare, iar 11,1% de origine asiatică. Media ARN HIV-1 plasmatic la momentul inițial a fost de 4,8 $\log_{10}$ copii/ml, iar media numărului de celule CD4 + la momentul inițial a fost de 414 x 10^6 celule/l (interval: 25 până la 983 x 10^6 celule/l).

Procentul de subiecți cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml în săptămâna 48 (TLOVR) a fost de 72,2% (26/36). Proporția de pacienți cu răspuns a fost mai mare la subiecții care la momentul inițial aveau o încărcătură virală ≤ 100000 copii/ml (78,6%, 22/28), în comparație cu cei care la momentul inițial aveau o încărcătura virală > 100000 copii/ml (50,0%, 4/8). Procentul de eșec virusologic a fost de 22,2% (8/36). Procentul de eșec virusologic a fost mai mic la subiecții care la momentul inițial aveau o încărcătură virală ≤ 100000 copii/ml (17,9%, 5/28), în comparație cu cei care la momentul inițial aveau o încărcătură virală la > 100000 copii/ml (37,5%, 3/8). Mutații de rezistență la rilpivirină au fost observate la 62,5% (5/8) dintre subiecții cu eșec virusologic. La 4 din cei 5 subiecți, s-a observat de asemenea și rezistență la INRT. Un subiect a întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers și 1 subiect a întrerupt tratamentul din alte motive decât eveniment advers sau eșec virusologic. În săptămâna 48, creșterea medie a numărului de celule CD4 + față de valoarea inițială a fost de 201,2 x 10^6 celule/l.

Agenţia Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rilpivirină la una sau mai multe subgrupe de copii şi adolescenţi, în tratamentul infecţiei cu Virusul Imunodeficienţei Umane (HIV-1) (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Proprietăţile farmacocinetice ale rilpivirinei au fost evaluate la subiecţi adulţi sănătoşi şi la adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste, infectaţi cu HIV-1 şi netrataţi anterior cu medicamente antiretrovirale. Expunerea la rilpivirină a fost, în general, mai mică la pacienţii infectaţi cu HIV-1 decât la subiecţii sănătoşi.

Absorbţie
În urma administrării orale, concentraţia plasmatică maximă de rilpivirină este atinsă, în general, după 4-5 ore. Biodisponibilitatea absolută a EDURANT este necunoscută.

Efectul alimentelor asupra absorbţiei
Expunerea la rilpivirină a fost cu aproximativ 40% mai mică atunci când EDURANT a fost administrat în condiţii de repaus alimentar, comparativ cu o masă cu conţinut caloric normal (533 kcal) sau cu o masă cu conţinut caloric şi lipidic crescut (928 kcal). Atunci când EDURANT a fost administrat numai împreună cu o băutură nutritivă cu conţinut crescut de proteine, expunerile au fost cu 50% mai mici decât atunci când administrarea s-a făcut împreună cu alimente. EDURANT **trebuie administrat împreună cu alimente** pentru a obţine o absorbţie optimă. Administrarea EDURANT în condiţii de repaus alimentar sau numai împreună cu o băutură nutritivă poate avea ca rezultat concentraţii plasmatice scăzute de rilpivirină, care ar putea reduce efectul terapeutic al EDURANT (vezi pct. 4.2).

Distribuţie
In vitro, rilpivirina este legată de proteinele plasmatice în proporţie de aproximativ 99,7%, în special de albumină. Distribuţia rilpivirinei în alte compartimente în afara celui plasmatic (de exemplu, lichidul cefalorahidian, secreţii genitale) nu a fost evaluată la om.

Biotransformare
Studiile *in vitro* indică faptul că rilpivirina suferă în principal o metabolizare oxidativă mediată de sistemul enzimatic (CYP) 3A al citocromului P450.

Eliminare
Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al rilpivirinei este de aproximativ 45 de ore. După administrarea orală a unei doze unice de rilpivirină marcată cu ^{14}C, în medie 85% şi 6,1% din radioactivitate poate fi regăsită în materiile fecale şi, respectiv în urină. În materiile fecale rilpivirina nemodificată reprezintă, în medie, 25% din doza administrată. În urină au fost detectate numai cantităţi nesemnificative de rilpivirină nemodificată (< 1% din doză).

Informaţii suplimentare despre grupe speciale de pacienţi
Copii şi adolescenţi (cu vârsta sub 18 ani)
Farmacocinetica rilpivirinei la adolescenți cu infecție HIV-1 netratați anterior cu antiretrovirale cărora li s-a administrat EDURANT 25 mg o dată pe zi a fost comparabilă cu cea observată la adulți cu infecție HIV-1 netratați anterior cărora li s-a administrat EDURANT 25 mg o dată pe zi. Farmacocinetica rilpivirinei nu a avut niciun impact asupra greutăţii corporale la pacienții copii și adolescenți în studiul C213 (33 la 93 kg), similar cu ceea ce a fost observat la adulți.

Farmacocinetica rilpivirinei la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 12 ani este în curs de investigare. Nu se pot face recomandări privind dozele pentru copii şi adolescenţi cu vârsta sub 12 ani, din cauza datelor insuficiente (vezi pct. 4.2).

Vârstnici
Analiza farmacocineticii populaţionale la pacienţii infectaţi cu HIV a arătat că farmacocinetica rilpivirinei nu diferă pe intervalul de vârstă evaluat (18-78 ani), cu numai 3 subiecţi cu vârsta de 65 ani sau peste. La pacienţii vârstnici nu este necesară ajustarea dozei de EDURANT. EDURANT trebuie utilizat cu precauţie la această grupă de pacienţi (vezi pct. 4.2).

Sex
Nu au fost observate diferenţe clinic relevante între bărbaţi şi femei în ceea ce priveşte farmacocinetica rilpivirinei.

Rasă
Analiza populaţională a farmacocineticii rilpivirinei la pacienţii infectaţi cu HIV a arătat că rasa nu are niciun efect clinic relevant în ceea ce priveşte expunerea la rilpivirină.

Insuficienţa hepatică
Rilpivirina este metabolizată şi eliminată în principal de către ficat. Într-un studiu care a comparat 8 pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh), cu 8 pacienţi din grupul de control şi alţi 8 pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh) cu 8 pacienţi din grupul de control, expunerea la doze repetate de rilpivirină a fost cu 47% mai mare la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi cu 5% mai mare la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată. Cu toate acestea, în insuficienţa hepatică moderată nu poate fi exclusă creşterea semnificativă a expunerii la rilpivirina liberă, activă farmacologic.

Nu este necesară ajustarea dozei, dar se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată. EDURANT nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). Prin urmare, EDURANT nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Infecţie concomitentă cu virusul hepatitic B şi/sau virusul hepatitic C
Analiza farmacocinetică populaţională a indicat faptul că infecţia concomitentă cu virusul hepatitic B şi/sau C nu are niciun efect clinic relevant asupra expunerii la rilpivirină.

Insuficienţă renală
Farmacocinetica rilpivirinei nu a fost studiată la pacienţii cu insuficienţă renală. Eliminarea rilpivirinei pe cale renală este neglijabilă. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienţii cu insuficienţă renală severă sau boală renală în stadiu terminal EDURANT trebuie utilizat cu precauţie, deoarece concentraţiile plasmatice pot creşte ca urmare a modificării absorbţiei medicamentului, distribuţiei şi/sau metabolizării secundare disfuncţiei renale. La pacienţii cu insuficienţă renală severă sau boală renală în stadiu terminal, asocierea dintre EDURANT şi un inhibitor puternic al CYP3A poate fi utilizată numai dacă beneficiile terapeutice depăşesc riscurile. Deoarece rilpivirina este legată în proporţie mare de proteinele plasmatice, este puţin probabil că va fi eliminată în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranţă

Toxicitate după doze repetate
La rozătoare s-a observat toxicitate hepatică asociată cu inducţia enzimelor hepatice. La câini s-au observat efecte asemănătoare colestazei.

Studii privind evaluarea toxicităţii asupra funcţiei de reproducere
Studiile la animale nu au evidenţiat dovezi privind toxicitate embrionară sau fetală relevantă şi niciun efect asupra funcţiei de reproducere. La şobolani şi iepuri rilpivirina nu a determinat teratogenitate. La şobolani şi iepuri, expunerile embrionare la care nu se constată nicio reacţie adversă (NOAEL) au fost de 15 şi, respectiv 70 de ori mai mare decât expunerea la om, la doza recomandată de 25 mg o dată pe zi.

Carcinogenitate şi mutagenitate
S-a evaluat potenţialul carcinogen al rilpivirinei în urma administrării la şoareci şi şobolani, prin gavaj oral, pe o perioadă de până la 104 săptămâni. La cele mai mici doze testate în studiile de carcinogenitate, expunerile sistemice (pe baza ASC) la rilpivirină au fost de 21 de ori (la şoarece) şi de 3 ori (la şobolani) mai mari faţă de cele observate la om la doza recomandată (25 mg o dată pe zi). La şobolani nu au existat tumori asociate medicaţiei. La şoareci, rilpivirina a fost asociată cu tumori hepatocelulare atât la masculi cât şi la femele. Tumorile hepatocelulare observate la şoareci pot fi specifice rozătoarelor.

La testul de mutaţie inversă Ames *in vitro* şi la testul *in vitro* de clastogenitate pe limfomul de şoarece, rilpivirina a avut rezultat negativ în absenţa şi prezenţa unui sistem de activare metabolică. La şoarece, rilpivirina nu a indus anomalii cromozomiale în testul micronucleilor *in vivo*.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleu
Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică
Povidonă K30
Polisorbat 20
Celuloză microcristalină silicifiată
Stearat de magneziu

Film
Lactoză monohidrat
Hipromeloză 2910 6 mPa.s

Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3000
Triacetină

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) a 75 ml, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă (PP) şi sigiliu cu linie de inducţie.
Fiecare cutie conţine un flacon cu 30 comprimate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/11/736/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 28 noiembrie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: ZZ Luna AAAA

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/.

ANEXA II

A. FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL (RESPONSABILI) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL(FABRICANŢII) RESPONSABIL(RESPONSABILI) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului(fabricanţilor) responsabil(responsabili) pentru eliberarea seriei
Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Italia

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi Anexa 1: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa**

Cerinţele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR-ul aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenţiei Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EDURANT 25 mg comprimate filmate
rilpivirină

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine rilpivirină 25 mg sub formă de clorhidrat de rilpivirină.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lactoză monohidrat.
Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/11/736/001

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

edurant 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr} [cod produs]SN: {număr} [număr de serie]
NN: {număr} [număr national de rambursare sau alt număr national de identificare a medicamentului]

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EDURANT 25 mg comprimate filmate
rilpivirină

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Fiecare comprimat filmat conţine rilpivirină 25 mg sub formă de clorhidrat de rilpivirină.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

30 comprimate filmate.

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/11/736/001

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAŢII PENTRU UTILIZATOR

EDURANT 25 mg comprimate filmate
rilpivirină

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct.4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este EDURANT şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi EDURANT
3. Cum să luaţi EDURANT
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează EDURANT
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este EDURANT şi pentru ce se utilizează

EDURANT conţine rilpivirină care este utilizată în tratamentul infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (HIV). Acesta aparţine unui grup de medicamente anti-HIV numite inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT). EDURANT acţionează prin reducerea cantităţii de HIV din corpul dumneavoastră.

EDURANT se utilizează în asociere cu alte medicamente anti-HIV pentru tratamentul adulţilor şi adolescenţilor cu vârsta de 12 ani și peste, infectaţi cu virusul HIV care nu au fost trataţi anterior cu medicamente anti-HIV.

Medicul va discuta cu dumneavoastră ce asociere de medicamente este cea mai bună pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi EDURANT

Nu luaţi EDURANT dacă sunteţi alergic la rilpivirină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6.)

Nu luaţi EDURANT concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente, deoarece acestea pot afecta modul în care acţionează EDURANT sau modul în care acţionează celălalt medicament:
- carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină (medicamente utilizate pentru tratamentul epilepsiei şi pentru prevenirea convulsiilor)
- rifampicină şi rifapentină (medicamente utilizate în tratamentul unor infecţii bacteriene, precum tuberculoza)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inhibitori ai pompei de protoni, medicamente utilizate pentru prevenirea şi tratamentul ulcerului gastric, arsurilor în capul pieptului sau bolii de reflux acid)
- dexametazonă (un corticosteroid utilizat pentru tratamentul unei varietăţi de afecţiuni, precum inflamaţiile şi reacţiile alergice) atunci când este administrat oral sau injectabil, exceptând dozele unice

- produse care conţin sunătoare (*Hypericum perforatum*) (un remediu pe bază de plante medicinale utilizat pentru tratamentul depresiei).

Dacă luaţi oricare dintre medicamentele de mai sus, adresaţi-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Atenţionări şi precauţii
Înainte să luaţi EDURANT, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

EDURANT nu vindecă infecţia cu HIV. Medicamentul face parte dintr-un tratament pentru reducerea cantităţii de virus din sânge. Puteţi trasmite în continuare virusul HIV în timpul tratamentului cu acest medicament, cu toate că riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient. Discutaţi cu medicul dumneavoastră despre precauţiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane.

EDURANT a fost administrat numai la un număr limitat de pacienţi cu vârsta de 65 de ani sau peste. Dacă aparţineţi acestei grupe de vârstă, vă rugăm să discutaţi cu medicul dumneavoastră despre utilizarea EDURANT.

Spuneţi medicului despre situaţia dumneavoastră
Asiguraţi-vă că verificaţi următoarele aspecte şi spuneţi medicului dumneavoastră dacă oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră.
- Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi sau aţi avut **probleme cu ficatul,** inclusiv hepatită B şi/sau C şi/sau **probleme cu rinichii**. Medicul dumneavoastră poate evalua gradul de severitate al bolii dumneavoastră de ficat sau rinichi înainte de a decide dacă puteţi lua EDURANT.
- Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi orice **simptome de infecţii** (de exemplu, febră, frisoane, transpirații). La unii pacienţi cu infecţie avansată cu HIV şi antecedente de infecţii cu germeni oportunişti, pot apărea, la scurt timp după începerea tratamentului, semne şi simptome de inflamaţie de la infecţiile anterioare. Se consideră că aceste simptome sunt consecinţa unei ameliorări a răspunsului imun al organismului, permițând acestuia să lupte împotriva infecţiilor care ar fi putut fi prezente fără simptome evidente.
- În plus faţă de infecţiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecţiuni autoimune (o afecţiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un ţesut sănătos din organism), după ce începeţi să luaţi medicamente pentru a vă trata infecţia cu HIV. Afecţiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observaţi orice simptom de infecţie sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor şi picioarelor şi se deplasează în sus către trunchi, palpitaţii, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să-l informaţi imediat pe medicul dumneavoastră pentru a va recomanda tratamentul necesar.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicamente ce pot cauza un ritm cardiac neregulat ce poate pune viața în pericol (torsada vârfurilor).

Copii
EDURANT nu se administrează la copii cu vârsta sub 12 ani, deoarece nu a fost suficient studiat la acești pacienţi.

EDURANT împreună cu alte medicamente
Trebuie să luaţi EDURANT împreună cu alte medicamente anti-HIV. Medicul dumneavoastră vă va recomanda medicamentele anti-HIV care pot fi luate împreună cu EDURANT şi veţi decide împreună care este asocierea cea mai potrivită pentru dumneavoastră. Respectaţi cu atenţie instrucţiunile medicului dumneavoastră.

Unele medicamente pot afecta concentraţiile de EDURANT din sânge atunci când sunt administrate concomitent cu EDURANT.

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Nu se recomandă asocierea EDURANT cu alţi inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT) precum delavirdină, efavirenz, etravirină şi nevirapină**.**

Efectele EDURANT sau ale altor medicamente pot fi influenţate dacă luaţi EDURANT împreună cu oricare dintre următoarele medicamente. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi:
- rifabutină (un medicament utilizat pentru tratamentul unor infecţii bacteriene). Dacă luaţi acest medicament în acelaşi timp cu EDURANT, vă rugăm să citiţi cu atenţie modul de administrare EDURANT la punctul 3 „Instrucţiuni pentru utilizarea corectă la adulţi (> 18 ani)".
- claritromicină, eritromicină (antibiotice)
- cimetidină, famotidină, nizatidină, ranitidină (antagonişti ai receptorilor H_2 utilizaţi pentru tratamentul ulcerelor gastrice sau intestinale sau pentru a ameliora arsurile în capul pieptului cauzate de refluxulul acid). Dacă luaţi aceste medicamente, vă rugăm să citiţi cu atenţie modul de administrare de la punctul 3 „Instrucţiuni pentru utilizarea corectă la adulţi (> 18 ani)".
- antiacide (utilizate pentru tratamentul bolilor legate de aciditatea din stomac; de exemplu, hidroxid de aluminiu/magneziu, carbonat de calciu). Dacă luaţi aceste medicamente, vă rugăm să citiţi cu atenţie modul de administrare de la punctul 3 „Instrucţiuni pentru utilizarea corectă la adulţi (> 18 ani)".
- metadonă (utilizat pentru tratamentul sindromului de abstinenţă şi a dependenţei)
- dabigatran etexilat (anticoagulant).

Sarcina şi alăptarea
Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă sunteţi gravidă. Gravidele nu trebuie să utilizeze EDURANT decât dacă un medic recomandă în mod specific acest lucru.
Mamele infectate cu HIV nu trebuie să alăpteze, deoarece există posibilitatea infectării copilului cu virusul HIV prin laptele matern.

Adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
Unii pacienţi pot prezenta oboseală, ameţeală sau somnolenţă în timpul tratamentului cu EDURANT. Nu conduceţi vehicule şi nu folosiţi utilaje dacă aveţi senzaţie de oboseală, ameţeală sau somnolenţă în timpul tratamentului cu EDURANT.

EDURANT conţine lactoză
Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, adresaţi-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luaţi EDURANT

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Instrucţiuni pentru utilizarea corectă la adulţi și adolescenți (cu vârsta între 12 și 18 ani)
Doza recomandată de EDURANT este un comprimat administrat o dată pe zi.
EDURANT **trebuie administrat în timpul mesei**. Alimentele sunt importante pentru a obţine concentraţiile corecte de substanţă activă în organism. Doar o băutură nutritivă (de exemplu o băutură cu conţinut ridicat de proteine) nu înlocuieşte o masă.

Există patru situaţii care necesită atenţie specială:
1. **Dacă luaţi rifabutină** (un medicament utilizat pentru tratamentul unor infecţii bacteriene), luaţi două comprimate de EDURANT o dată pe zi. Când opriţi a lua rifabutina, luaţi un comprimat de

EDURANT o dată pe zi. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteţi sigur.

2. **Dacă luaţi un antiacid** (un medicament utilizat pentru tratamentul bolilor legate de aciditatea din stomac; de exemplu, hidroxid de aluminiu/magneziu, carbonat de calciu). Luaţi antiacidul cu cel puţin 2 ore înainte sau cu cel puţin 4 ore după administrarea EDURANT (a se vedea punctul 2 "Utilizarea altor medicamente").
3. **Dacă luaţi un antagonist al receptorilor H_2** [medicamente utilizate pentru tratamentul ulcerelor gastrice sau intestinale sau pentru a ameliora arsurile din capul pieptului cauzate de refluxul acid (precum cimetidina, famotidina, nizatidina sau ranitidina)]. Luaţi antagonistul receptorilor H_2 cu cel puţin 12 ore înainte sau cel puţin 4 ore după administrarea EDURANT (a se vedea punctul 2 „Utilizarea altor medicamente"). Antagoniştii receptorilor H_2 nu trebuie administraţi ca parte a unui regim terapeutic cu administrare de două ori pe zi. Discutaţi cu medicul dumneavoastră cu privire la un regim de tratament alternativ.
4. **Dacă luați didanozină** (un medicament pentru tratamentul infecției cu HIV) nu este necesară ajustarea dozei. Didanozina trebuie administrată pe stomacul gol, cu cel puțin două ore înainte sau cu cel puțin patru ore după administrarea EDURANT (care trebuie luat cu alimente).

Îndepărtarea capacului securizat pentru copii

Flaconul este prevăzut cu un capac securizat pentru copii. Flaconul poate fi deschis apăsând capacul cu filet şi rotindu-l în acelaşi timp în sens invers acelor de ceasornic.

Dacă luaţi mai mult EDURANT decât trebuie
Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. În caz de supradozaj puteţi prezenta durere de cap, greaţă, ameţeli şi/sau vise anormale.

Dacă uitaţi să luaţi EDURANT
Dacă aţi constatat că aţi uitat o doză **în decurs de 12 ore de la momentul când trebuia să luaţi doza de EDURANT**, trebuie să luaţi comprimatul cât mai curând posibil. Comprimatul de EDURANT trebuie luat împreună cu alimente. Luaţi apoi următoarea doză ca de obicei. Dacă aţi constatat că aţi uitat o doză **după 12 ore de la momentul când trebuia să luaţi doza**, săriţi peste doza uitată şi luaţi dozele următoare ca de obicei. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă prezentaţi vărsături în decurs de 4 ore de la administrarea EDURANT, trebuie să luaţi un alt comprimat împreună cu alimente. Dacă prezentaţi vărsături după mai mult de 4 ore de la administrarea EDURANT, nu este necesar să mai luaţi un alt comprimat până la următoarea doză programată.

Dacă nu ştiţi ce să faceţi dacă aţi uitat o doză sau dacă aţi avut vărsături, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

Nu întrerupeţi utilizarea EDURANT
Tratamentul HIV nu vindecă infecția cu HIV! Nu înterupeţi utilizarea EDURANT fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Chiar dacă vă simţiţi mai bine, nu încetaţi să luaţi EDURANT sau celelalte medicamente anti-HIV. Procedând astfel, este posibil ca riscul ca virusul să dezvolte rezistenţă să crească. Discutaţi mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente:
- dureri de cap
- greață
- dificultăți de a adormi (insomnie)
- amețeală
- modificări ale unuia dintre testele uzuale pentru evaluarea funcţiei ficatului (transaminaze) creştere a concentraţiei de colesterol şi/sau amilazei pancreatice în sânge

Frecvente:

- vise anormale
- erupții trecătoare pe piele
- dureri de stomac
- depresie
- oboseală
- vărsături
- somnolenţă
- scădere a poftei de mâncare
- tulburări ale somnului
- disconfort la nivelul stomacului
- stare depresivă
- uscăciune a gurii
- număr redus de globule albe şi/sau trombocite, scădere a concentraţiei hemoglobinei în sângele dumneavoastră, creştere a concentraţiei trigliceridelor, lipazei şi/sau bilirubinei în sângele dumneavoastră

Mai puţin frecvente:
- semne sau simptome de inflamaţie sau infecţie, de exemplu, febră, frisoane, transpirații (sindromul de reactivare imună).

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează EDURANT

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine EDURANT
- Substanţa activă este rilpivirină sub formă de clorhidrat de rilpivirină. Fiecare comprimat EDURANT conţine clorhidrat de rilpivirină, echivalentul a 25 mg de rilpivirină.

- Celelalte componente ale nucleului comprimatului filmat sunt lactoză monohidrat, croscarmeloză sodică, povidonă K30, polisorbat 20, celuloză microcristalină silicifiată şi stearat de magneziu. Filmul conţine lactoză monohidrat, hipromeloză 2910 6 mPa.s, dioxid de titan E 171, macrogol 3000 şi triacetină.

Cum arată EDURANT şi conţinutul ambalajului
Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare albă până la aproape albă, marcat cu “TMC” pe una dintre feţe şi cu “25” pe cealaltă faţă.
Un flacon cu capac securizat pentru copii ce conţine 30 comprimate filmate.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Fabricantul:
Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Italia

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta
AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France
Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeva 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland
Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia
Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Norge
Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România
Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika
Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Sverige
Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-16904 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom
Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu/.