

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

EDURANT 25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidroklorid filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 56 mg laktóz-monohidrát filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Fehér vagy törtfehér, filmbevonatú, kerek, mindkét oldalán domború, 6,4 mm átmérőjű, egyik oldalán „TMC”, másik oldalán „25” jelzéssel ellátott filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az EDURANT más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinálva, korábban antiretrovirális kezelésben nem részesült (terápia naív), $\leq 100\,000$ HIV-1 RNS kópia/ml vírusterhelésű, 12 éves és idősebb betegek humán immundeficiencia vírus 1 (HIV-1) fertőzésének kezelésére javallott.

A genotípusos rezisztencia vizsgálatnak kell irányítania az EDURANT használatát (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elindítania.

Adagolás

Az EDURANT ajánlott adagja egy 25 mg-os tablettát, naponta egyszer bevéve. Az EDURANT-ot **étkezés közben kell bevenni** (lásd 5.2 pont).

Az adag módosítása

Olyan betegeknél, akiket rifabutinnal kezelnek egyidejűleg, az EDURANT adagját naponta egyszer 50 mg-ra (két darab 25 mg-os tablettát) kell emelni. A rifabutin együttes alkalmazásának befejezésekor az EDURANT adagját naponta egyszer 25 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.5 pont).

Kihagyott adag

Ha a beteg elmulaszt bevenni egy EDURANT adagot, akkor a szokásos bevétel időpontját követő 12 órán belül a betegnek a lehető leghamarabb, étkezés közben be kell vennie a gyógyszert, majd folytatni a szokásos adagolási rendet. Ha a beteg elmulaszt bevenni egy EDURANT adagot, akkor a szokásos bevételi időpont után több mint 12 órával a beteg már ne vegye be az elmulasztott adagot, hanem folytassa a szokásos adagolási rendet.

Ha a beteg a gyógyszer bevitelét követő 4 órán belül hány, egy másik EDURANT tablettát kell bevennie étkezés közben. Ha a beteg a gyógyszer bevétele után több mint 4 órával hány, akkor a következő szokásos adagig nem szükséges bevennie egy másik EDURANT adagot.

Speciális betegcsoportok

Idősek

Az EDURANT alkalmazásával kapcsolatban > 65 éves betegekre vonatkozóan korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az EDURANT adag módosítása nem szükséges idős betegeknél (lásd 5.2 pont). Az EDURANT-ot ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni.

Vesekárosodás

Az EDURANT-ot elsősorban normális veseműködésű betegeknél vizsgálták. Enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a rilpivirin dózis módosítása nem szükséges. Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a rilpivirint óvatosan kell alkalmazni. Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a rilpivirin és egy erős CYP3A4-inhibitor (pl. ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített HIV proteáz inhibitor) kombináció csak akkor alkalmazható, ha az előny meghaladja a kockázatot (lásd 5.2 pont).

A rilpivirin-kezelés az átlagos szérum kreatininszint korai, kismértékű emelkedését eredményezte, ami az idő múlásával stabil maradt, és nem tartották klinikailag jelentősnek (lásd 4.8 pont).

Májkárosodás

Az EDURANT alkalmazásával kapcsolatban az enyhe vagy közepes fokú (Child-Pugh A vagy B stádium) májkárosodásban szenvedő betegek vonatkozóan korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az EDURANT adag módosítása nem szükséges enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az EDURANT-ot óvatosan kell alkalmazni közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az EDURANT-ot súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Következésképpen az EDURANT súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az EDURANT biztonságosságát és hatásosságát < 12 éves gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Terhesség

Terhesség alatt a rilpivirin alacsonyabb expozícióit figyelték meg, ezért a vírusterhelést szigorúan monitorozni kell. Alternatívaként megfontolható más antiretrovirális terápiás rendre (ART) történő áttérés (lásd 4.4, 4.6, 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Az EDURANT-ot naponta egyszer, szájon át, **étkezés közben** kell bevenni (lásd 5.2 pont). Ajánlott a filmtablettát egészben, vízzel lenyelni, szétrágni vagy összetörni nem szabad.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az EDURANT nem adható együtt az alább felsorolt gyógyszerekkel, mivel a rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése fordulhat elő (a CYP3A enzim indukciója vagy a gyomor-pH emelkedése miatt), ami az EDURANT terápiás hatásának elvesztését eredményezheti (lásd 4.5 pont):

- antikonvulzív szerek: karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin,
- antimycobacterialis szerek: rifampicin, rifapentin,
- protonpumpa gátlók, mint az omeprazol, ezomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol,
- a szisztémás glükokortikoid dexametazon, kivéve az egyszeri adaggal végzett kezelést
- lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

Viroológiai sikertelenség és a rezisztencia kialakulása

Az EDURANT-ot nem vizsgálták bármely más, antiretrovirális-kezelésre korábban virológiai sikertelenséggel válaszoló betegnél. A rilpivirin rezisztenciával kapcsolatba hozható mutációk 5.1 pontban bemutatott listájának kell irányítania az EDURANT használatát a terápia naív populációban.

A 96 hetes, felnőttekkel végzett fázis III vizsgálatok összesített hatásossági elemzésében a rilpivirinnel kezelt, a vizsgálat megkezdésekor > 100 000 HIV-1 RNS kópia/ml vírusterhelésű betegeknek a virológiai sikertelenség kockázata magasabb volt (18,2% rilpivirin vs 7,9% efavirenz) mint a vizsgálat megkezdésekor ≤ 100 000 HIV-1 RNS kópia/ml vírusterhelésű betegeknek (5,7% rilpivirin vs 3,6% efavirenz). Ezekben a vizsgálatokban a virológiai sikertelenség magasabb kockázatát figyelték meg a rilpivirin vizsgálati kar betegeinél az első 48 héten (lásd 5.1 pont). A vizsgálat megkezdésekor > 100 000 HIV-1 RNS kópia/ml vírusterhelésű betegek, akiknél virológiai sikertelenség lépett fel, a kezeléssel eredő rezisztencia magasabb arányát mutatták, mint a nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NNRTI) csoportban. A lamivudin/emtricitabin kezeléssel összefüggő rezisztencia több olyan betegnél fejlődött ki, akiknél a rilpivirin eredményezett virológiai sikertelenséget, mint az olyan betegeknél, akiknél az efavirenz járt virológiai sikertelenséggel (lásd 5.1 pont).

A C213 vizsgálatban a serdülőkre (12 - < 18 éves) vonatkozó megállapítások általánosságban összhangban voltak ezekkel az adatokkal (a részleteket lásd 5.1 pont).

Csak olyan serdülőket szabad rilpivirinnel kezelni, akiknél valószínűsíthető a jó adherencia az antiretrovirális terápiához, mivel a szuboptimális adherencia rezisztencia kialakulásához és a későbbi kezelési lehetőségek elvesztéséhez vezethet.

Mint más antiretrovirális gyógyszerek esetén, a rezisztencia vizsgálatnak kell irányítania a rilpivirin használatát (lásd 5.1 pont).

Szív és érrendszer

A rilpivirin terápiás adagokat meghaladó adagjainak (75 mg illetve 300 mg naponta egyszer) adása az elektrokardiogram (EKG) QTc-távolságának megnyúlásával járt (lásd 4.5, 4.8 és 5.2 pont). Az EDURANT ajánlott, napi egyszeri 25 mg-os adagjának nincs klinikailag jelentős hatása a QTc-re. Az EDURANT-ot óvatosan kell alkalmazni, ha olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyekről tudott, hogy a *Torsade de pointes* kockázatával járnak.

Immunreaktivációs szindróma

HIV-fertőzött, súlyosan immunhiányos betegeknek a CART megkezdésekor gyulladással járó reakció alakulhat ki a tünetet nem okozó vagy reziduális oportunisták kórokozókkal szemben, és ez súlyos klinikai állapotok kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciókat jellemző módon a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Idevágó példák a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Valamennyi gyulladással járó tünetet ki kell vizsgálni, és szükség esetén kezelésüket el kell kezdeni.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.8 pont).

Terhesség

Terhesség alatt az EDURANT-ot csak akkor szabad alkalmazni, ha a potenciális előny kiegyenlíti a potenciális kockázatot. Amikor terhesség alatt naponta egyszer 25 mg rilpivirint szedtek, a rilpivirin

alacsonyabb expozíciókat figyelték meg. A fázis III vizsgálatokban az alacsonyabb rilpivirin-expozíció, ami hasonló a terhesség idején tapasztaltnak, a virológiai sikertelenség megnövekedett kockázatával társult, ezért a vírusterhelést szigorúan monitorozni kell (lásd 4.6, 5.1 és 5.2 pont). Alternatívaként megfontolható más antiretrovirális terápiás rendre történő áttérés.

Fontos információ az EDURANT egyes összetevőiről

Az EDURANT laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A rilpivirin-expozíciót befolyásoló gyógyszerek

A rilpivirint elsődlegesen a citokróm P450 (CYP)3A metabolizálja. Azok a gyógyszerek, amelyek indukálják vagy gátolják a CYP3A működését, ilyen módon befolyásolhatják a rilpivirin clearance-ét (lásd 5.2 pont). A rilpivirin és a CYP3A-t indukáló gyógyszerek együttadásakor a rilpivirin plazmakoncentráció csökkenését figyelték meg, amely csökkentheti a rilpivirin terápiás hatását. A rilpivirin és CYP3A-t gátló gyógyszerek együttadásakor a rilpivirin plazmakoncentráció emelkedését figyelték meg.

A rilpivirin és gyomor-pH-t növelő gyógyszerek együttadása, csökkent rilpivirin plazmakoncentrációt eredményezhet, amely potenciálisan csökkentheti az EDURANT terápiás hatását.

Gyógyszerek, melyeket a rilpivirin alkalmazása befolyásol

Nem valószínű, hogy napi egyszeri 25 mg-os adagban a rilpivirin klinikailag jelentős hatással lenne a CYP által metabolizált gyógyszerek expozíciójára.

A rilpivirin *in vitro* gátolja a P-glikoproteint (IC₅₀ értéke: 9,2 µM). Egy klinikai vizsgálatban a rilpivirin nem befolyásolta jelentősen a digoxin farmakokinetikáját. Azonban teljesen kizárni nem lehet, hogy a rilpivirin növelheti azon gyógyszerek expozícióját, amelyeket a P-glikoprotein szállít, amelyek érzékenyek a bélrendszeri P-glikoprotein gátlására, mint a dabigatrán-etexilát.

A rilpivirin a MATE-2K transzporter *in vitro* inhibitora, IC₅₀-értéke < 2,7 nM. Ennek a felfedezésnek a klinikai jelentősége jelenleg nem ismert.

A kiválasztott antiretrovirális szerekkel és nem antiretrovirális gyógyszerekkel való ismert és elméleti interakciók az 1. táblázatban kerültek felsorolásra.

Interakciós táblázat

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A rilpivirin és az együttadott gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat az 1. táblázat tartalmazza (növekedés „↑”, csökkenés „↓”, nincs változás „↔”, nem értelmezhető „NA”, konfidencia intervallum „CI”).

1. táblázat: INTERAKCIÓK MÁS GYÓGYSZEREKKEL ÉS ADAGOLÁSI AJÁNLÁSOK		
Gyógyszerek terápiás csoport szerint	Interakció Mértani átlag változása (%)	Az együttadásra vonatkozó ajánlások
FERTŐZÉS ELLENI GYÓGYSZEREK		
Antiretrovirális szerek		
<i>HIV Nukleozid/Nukleotid reverz transzkriptáz gátlók (NRTI-k)</i>		
Didanozin* [#] 400 mg naponta egyszer	didanozin AUC ↑ 12% didanozin C _{min} NA didanozin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Nincs szükség dózis módosításra. A didanozint legalább két órával előbb vagy négy órával később kell alkalmazni, mint a rilpivirint.

Tenofovir-dizoproxil-fumarát* [#] 300 mg naponta egyszer	tenofovir AUC ↑ 23% tenofovir C _{min} ↑ 24% tenofovir C _{max} ↑ 19% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Nincs szükség dózis módosításra.
Egyéb NRTI-k (abakavir, emtricitabin, lamivudin, sztavudin és zidovudin)	Nem vizsgálták. Nem várható klinikailag jelentős gyógyszer interakció.	Nincs szükség dózis módosításra.
HIV Nem nukleozid reverz. transzkriptáz gátlók (NNRTI-k)		
NNRTI-k (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Nem vizsgálták.	A rilpivirin együttadása egyéb NNRTI-vel nem ajánlott.
HIV PI-k alacsony dóziséjú ritonavirral együtt		
Darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg naponta egyszer	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% (CYP3A enzimek gátlása)	A rilpivirin egyidejű alkalmazása ritonavir-hatásfokozott PI-vel a rilpivirin plazmakoncentrációjának emelkedését okozhatja, azonban nincs szükség dózis módosításra.
Lopinavir/ritonavir (lágú gélkapszula)* [#] 400/100 mg naponta kétszer	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11% lopinavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 52% rilpivirin C _{min} ↑ 74% rilpivirin C _{max} ↑ 29% (CYP3A enzimek gátlása)	
Egyéb hatásfokozott PI-k (atazanavir/ritonavir, fozamprenavir/ritonavir, szakvinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Nem vizsgálták.	
HIV PI-k s – alacsony dóziséjú ritonavir együttadása nélkül		
Nem hatásfokozott PI-k (atazanavir, fozamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Nem vizsgálták. A rilpivirin még növekedett expozíciója várható. (CYP3A enzimek gátlása)	Nincs szükség dózis módosításra.
CCR5 antagonisták		
Maravirok	Nem vizsgálták. Nem várható klinikailag jelentős gyógyszer interakció.	Nincs szükség dózis módosításra.
HIV Integráz lánctranszfer gátlók		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9% raltegravir C _{min} ↑ 27% raltegravir C _{max} ↑ 10% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Nincs szükség dózis módosításra.
Egyéb antivirális szerek		
Ribavirin	Nem vizsgálták. Nem várható klinikailag jelentős gyógyszer interakció.	Nincs szükség dózis módosításra.

Szimeprevir*	szimeprevir AUC ↔ szimeprevir C _{min} ↔ szimeprevir C _{max} ↑ 10% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 25% rilpivirin C _{max} ↔	Nincs szükség dózis módosításra.
EGYEB SZEREK		
ANTIKONVULZIVOK		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbitál Fenitoin	Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható. (CYP3A enzimek indukciója)	A rilpivirint tilos kombinációban alkalmazni ezekkel az antikonvulzívumokkal, mivel együttadásuk a rilpivirin terápia hatásának elvesztését eredményezheti (lásd 4.3 pont).
AZOL-TIPUSU ANTIFUNGALIS SZEREK		
Ketokonazol* [#] 400 mg naponta egyszer	ketokonazol AUC ↓ 24% ketokonazol C _{min} ↓ 66% ketokonazol C _{max} ↔ (CYP3A indukció a vizsgálatban alkalmazott magas rilpivirin adag következtében) rilpivirin AUC ↑ 49% rilpivirin C _{min} ↑ 76% rilpivirin C _{max} ↑ 30% (CYP3A enzimek gátlása)	Az ajánlott napi egyszeri 25 mg-os adagnál nincs szükség dózis módosításra, ha a rilpivirint ketokonazzal adják együtt.
Flukonazol Itrakonazol Pozakonazol Vorikonazol	Nem vizsgálták. Az EDURANT egyidejű alkalmazása azol-típusú antifungális szerekkel a rilpivirin plazmakoncentrációjának emelkedését okozhatja. (CYP3A enzimek gátlása)	Nincs szükség dózis módosításra.
ANTIMYCOBACTERIALIS SZEREK		
Rifabutin* 300 mg naponta egyszer [†] 300 mg naponta egyszer (+25 mg rilpivirin naponta egyszer) 300 mg naponta egyszer (+50 mg rilpivirin naponta egyszer)	rifabutin AUC rifabutin C _{min} ↔ rifabutin C _{max} ↔ 25-O-dezacetil-rifabutin AUC ↔ 25-O-dezacetil-rifabutin C _{min} ↔ 25-O-dezacetil-rifabutin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 42% rilpivirin C _{min} ↓ 48% rilpivirin C _{max} ↓ 31% rilpivirin AUC ↑ 16%* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↑ 43%* * naponta egyszer önmagában adott 25 mg rilpivirinhez képest (CYP3A enzimek indukciója)	A rilpivirin és rifabutin együttes alkalmazásának ideje alatt a rilpivirin adagját naponta egyszer 25 mg-ról naponta egyszer 50 mg-ra kell emelni. A rifabutin együttes alkalmazásának befejezésekor a rilpivirin adagját naponta egyszer 25 mg-ra kell csökkenteni.

Rifampicin* [#] 600 mg naponta egyszer	rifampicin AUC ↔ rifampicin C _{min} NA rifampicin C _{max} ↔ 25-dezacetil-rifampicin AUC ↓ 9% 25-dezacetil-rifampicin C _{min} NA 25-dezacetil-rifampicin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80% rilpivirin C _{min} ↓ 89% rilpivirin C _{max} ↓ 69% (CYP3A enzimek indukciója)	A rilpivirint tilos kombinációban alkalmazni rifampicinnel, mivel együttadásuk a rilpivirin terápiás hatásának elvesztését eredményezheti (lásd 4.3 pont).
Rifapentin	Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható. (CYP3A enzimek indukciója)	A rilpivirint tilos kombinációban alkalmazni rifapentinnel, mivel együttadásuk a rilpivirin terápiás hatásának elvesztését eredményezheti (lásd 4.3 pont).
MACROLID ANTIBIOTIKUMOK		
Klaritromicin Eritromicin	Nem vizsgálták. A rilpivirin megnövekedett expozíciója várható. (CYP3A enzimek gátlása)	A mennyiben lehetséges, alternatívák, pl. azitromicin adás a megfontolandó.
GLÜKOKORTIKOIDOK		
Dexametazon (szisztémás, kivéve az egyszeri adag használatát)	Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának dózisfüggő csökkenése várható. (CYP3A enzimek indukciója)	A rilpivirint nem szabad kombinációban alkalmazni szisztémás dexametazonnal (kivéve az egyszeri adag), mivel együttadásuk a rilpivirin terápiás hatásának elvesztését eredményezheti (lásd 4.3 pont). Mérlegelni kell az alternatívákat, főként hosszan tartó alkalmazásakor.
PROTONPUMPA GÁTLÓK		
Omeprazol* [#] 20 mg naponta egyszer	omeprazol AUC ↓ 14% omeprazol C _{min} NA omeprazol C _{max} ↓ 14% rilpivirin AUC ↓ 40% rilpivirin C _{min} ↓ 33% rilpivirin C _{max} ↓ 40% (csökkent felszívódás a gyomor-pH emelkedése miatt)	A rilpivirint tilos kombinációban alkalmazni protonpumpa gátlókkal, mivel együttadásuk a rilpivirin terápiás hatásának elvesztését eredményezheti (lásd 4.3 pont).
Lanzoprazol Rabeprazol Pantoprazol Ezomeprazol	Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható. (csökkent felszívódás a gyomor-pH emelkedése miatt)	
H₂-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Famotidin* [#] 40 mg egyszeri adag bevéve 12 órával korábban, mint a rilpivirin	rilpivirin AUC ↓ 9% rilpivirin C _{min} NA rilpivirin C _{max} ↔	A rilpivirin és a H ₂ -receptor antagonisták kombinációját különösen óvatosan kell alkalmazni. Csak napi egyszeri adagban adható H ₂ -receptor antagonistákat szabad alkalmazni. Szigorú adagolási rend szükséges, a H ₂ -receptor antagonisták legalább 12 órával korábban vagy legalább 4 órával később vehetők be, mint a rilpivirin.
Famotidin* [#] 40 mg egyszeri adag bevéve 2 órával korábban, mint a rilpivirin	rilpivirin AUC ↓ 76% rilpivirin C _{min} NA rilpivirin C _{max} ↓ 85% (csökkent felszívódás a gyomor-pH emelkedése miatt)	

Famotidin* [#] 40 mg egyszeri adag bevéve 4 órával később, mint a rilpivirin	rilpivirin AUC ↑ 13% rilpivirin C _{min} NA rilpivirin C _{max} ↑ 21%	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Nem vizsgálták. (csökkent felszívódás a gyomor-pH emelkedése miatt)	
ANTACIDUMOK		
Antacidumok (pl. alumínium- vagy magnézium-hidroxid, kalcium-karbonat)	Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható. (csökkent felszívódás a gyomor-pH emelkedése miatt)	A rilpivirin és az antacidumok kombinációját különösen óvatosan kell alkalmazni. Antacidumokat legalább 2 órával korábban vagy legalább 4 órával később szabad bevenni, mint a rilpivirint.
NARKOTIKUS ANALGETIKUMOK		
Metadon* 60-100 mg naponta egyszer személyre szabott adagban	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 22% R(-) metadon C _{max} ↓ 14% rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * korábbi kontroll adatok alapján	Nincs szükség dózis módosításra ha rilpivirint és metadont kezdenek együtt adni. Azonban ajánlott a klinikai monitorozás, mivel néhány betegnél a metadon fenntartó terápia módosítására lehet szükség.
ANTIARITMIÁS SZEREK		
Digoxin	digoxin AUC ↔ digoxin C _{min} NA digoxin C _{max} ↔	Nincs szükség dózis módosításra.
ANTIKOAGULÁNSOK		
Dabigatrán-etexilát	Nem vizsgálták. A dabigatrán plazmakoncentráció emelkedésének kockázata nem zárható ki. (bélrendszeri P-gp gátlása)	A rilpivirin és a dabigatrán-etexilát kombinációját óvatosan kell alkalmazni.
ANTIDIABETIKUMOK		
Metformin* 850 mg egyszeri adag	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NA metformin C _{max} ↔	Nincs szükség dózis módosításra.
GYOGYNOVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Lyukas levelű orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható. (CYP3A enzimek indukciója)	A rilpivirint tilos kombinációban alkalmazni lyukas levelű orbáncfűvel, mivel együttadásuk a rilpivirin terápiás hatásának elvesztését eredményezheti (lásd 4.3 pont).
ANALGETIKUMOK		
Paracetamol* [#] 500 mg egyszeri adag	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26% rilpivirin C _{max} ↔	Nincs szükség dózis módosításra.

ORALIS FOGAMZASGATLOK		
Etinilös ztradiol* 0,035 mg naponta egyszer Noretindron* 1 mg naponta egyszer	etinilös ztradiol AUC ↔ etinilös ztradiol C _{min} ↔ etinilös ztradiol C _{max} ↑ 17% noretindron AUC ↔ noretindron C _{min} ↔ noretindron C _{max} rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * korábbi kontroll adatok alapján	Nincs szükség dózis módosításra.
HMG CO-A REDUKTÁZGATLOK		
Atorvasztatin*# 40 mg naponta egyszer	atorvasztatin AUC ↔ atorvasztatin C _{min} ↓ 15% atorvasztatin C _{max} ↑ 35% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↓ 9%	Nincs szükség dózis módosításra.
5-ÖS TÍPUSÚ FOSZFODIÉSZTERÁZ-GATLOK (PDE-5)		
Szildenafil*# 50 mg egyszeri adag	szildenafil AUC ↔ szildenafil C _{min} NA szildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Nincs szükség dózis módosításra.
Vardenafil Tadalafil	Nem vizsgálták.	Nincs szükség dózis módosításra.

* A rilpivirin és a gyógyszer közötti gyógyszerkölsönhatást klinikai vizsgálatban értékelték. Minden más, feltüntetett gyógyszerkölsönhatás csak előrejelzés.

Ebben a gyógyszerkölsönhatási vizsgálatban az együttesen alkalmazott gyógyszerre maximálisan kifejtett hatás értékelése érdekében a rilpivirint az ajánlott adagnál nagyobb adagban adták. Az adagolásra vonatkozó ajánlások a rilpivirin napi egyszeri 25 mg-os, ajánlott adagjára vonatkoznak.

† Ezt a gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot a rilpivirin ajánlott adagjánál magasabb dózissal végezték.

QT-megnyúlást okozó gyógyszerek

Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a rilpivirin és az EKG QTc-távolság megnyúlásával járó gyógyszerek közötti farmakodinámiai kölcsönhatások lehetőségéről. Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban a rilpivirin terápiás adagot meghaladó adagjainak (75 mg naponta egyszer, illetve 300 mg naponta egyszer) adása az elektrokardiogram QTc-távolságának megnyúlásával járt (lásd 5.1 pont). Az EDURANT-ot óvatosan kell alkalmazni, ha olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyekről tudott, hogy a *Torsade de pointes* kockázatával járnak.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A rilpivirin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre (lásd 4.4, 5.1, és 5.2 pont). Terhesség alatt a rilpivirin alacsonyabb expozícióit figyelték meg, ezért a vírusterhelést szigorúan monitorozni kell.

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

Az EDURANT alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a rilpivirin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rilpivirin kiválasztódik a patkány anyatejébe. A rilpivirin-kezelésben részesülő anyákat fel kell világosítani arról, hogy a HIV-transzmisszió lehetősége, valamint a szoptatott csecsemőnél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt ne szoptassanak.

Termékenység

Nincsenek humán adatok a rilpivirin termékenységre kifejtett hatására vonatkozóan. Állatkísérletek során nem találtak a termékenységre kifejtett klinikailag jelentős hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az EDURANT nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor néhány, EDURANT-ot szedő betegnél fáradtságot, szédülést és aluszékonyságot jelentettek, amelyre figyelemmel kell lenni a beteg gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeinek megítélésakor.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai fejlesztési program alatt (1368 beteg a TMC278-C209 (ECHO) és TMC278-C215 (THRIVE) fázis III, kontrollos vizsgálatokban) a vizsgálati alanyok 55,7%-a tapasztalt legalább egy, gyógyszer okozta mellékhatást (lásd 5.1 pont). A leggyakrabban jelentett ($\geq 2\%$), legalább közepes intenzitású, gyógyszer okozta mellékhatás a depresszió (4,1%), a fejfájás (3,5%), az insomnia (3,5%), a bőrkiütés (2,3%) és a hasi fájdalom (2,0%) volt. A leggyakoribb, súlyos, kezeléssel összefüggő, gyógyszer okozta mellékhatásokat 7, rilpivirint kapó betegnél jelentették (1%). Az expozíció időtartamának medián értéke a rilpivirin, illetve efavirenz vizsgálati karon 104,3 hét illetve 104,1 hét volt. A gyógyszer okozta mellékhatások többsége a kezelés első 48 hetében jelentkezett.

Az EDURANT-tal kezelt betegeknél jelentett, gyógyszer okozta mellékhatásoknak tartott, a kezelés következtében fellépő, kiválasztott klinikai laboratóriumi eltérések (3. fokozatú vagy 4. fokozatú) a következők voltak: emelkedett pancreas amiláz (3,8%), emelkedett AST (2,3%), emelkedett ALT (1,6%), emelkedett LDL-koleszterin (éhom, 1,5%), csökkent fehérvérsejtszám (1,2%), emelkedett lipáz (0,9%), emelkedett bilirubin (0,7%), emelkedett triglyceridek (éhom, 0,6%), csökkent haemoglobin (0,1%), csökkent thrombocytaszám (0,1%), valamint emelkedett összkoleszterin (éhom, 0,1%).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A rilpivirinnel kezelt felnőtt betegeknél észlelt gyógyszer mellékhatásokat a 2. táblázat foglalja össze. A gyógyszer mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: Antiretrovirális kezelésben korábban nem részesült (terápia naív) HIV-1 fertőzött felnőtt betegek rilpivirin-kezelése során jelentett gyógyszer mellékhatások (Fázis III ECHO- és THRIVE-vizsgálatok 96. heti analíziséből származó összesített adatok) N = 686		
Szervrendszer	Gyakorisági kategória	Gyógyszer mellékhatások (rilpivirin + BR)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	csökkent fehérvérsejtszám csökkent haemoglobin csökkent vérlemezkeszám
Immunrendszeri betegségek és tünetek	nem gyakori	immunreaktívációs szindróma
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek	nagyon gyakori	emelkedett összkoleszterinszint (éhom) emelkedett LDL koleszterinszint (éhom)
	gyakori	étvágy csökkenés emelkedett trigliceridszint (éhom)
Pszichiátriai kórképek	nagyon gyakori	insomnia

	gyakori	szokatlan álmok depresszió alvászavarok depressziós hangulat
Idegrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	fejfájás szédülés
	gyakori	aluszékonyság
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	hányinger emelkedett hasnyálmirigy-eredetű amilázszint
	gyakori	hasi fájdalom hányás emelkedett lipázszint hasi dyscomfort-érzés szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	nagyon gyakori	emelkedett transzaminázszint
	gyakori	emelkedett bilirubin
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	gyakori	bőrkiütés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	gyakori	fáradtság

BR = háttérkezelés

N = betegszám

Laboratóriumi eltérések

Az ECHO- és THRIVE-vizsgálatok 96. heti elemzésekor a rilpivirin vizsgálati karon a kiindulási állapothoz képest a változás átlagos értéke: (éhom) összkoleszterinszint 5 mg/dl, (éhom) nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) 4 mg/dl, (éhom) alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) 1 mg/dl, (éhom) triglicerid -7 mg/dl volt.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányos, HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor tünetet nem okozó vagy reziduális opportunisták kórokozókkal szembeni gyulladásozó reakció jelentkezhet. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők (12 - < 18 éves)

A biztonságossági elemzés az egykaros, nyílt elrendezésű, fázis II TMC278-C213-vizsgálat 48. héten elvégzett analízisén alapul, amelyben 36, korábban antiretrovirális szerekkel még nem kezelt, HIV-1-fertőzött, legalább 32 kg-os serdülő kapott rilpivirint (naponta egyszer 25 mg), más antiretrovirális szerekkel kombinálva (lásd 5.1 pont). A betegeknél az expozíció medián időtartama 63,5 hét volt. Nem volt olyan beteg, aki gyógyszer okozta mellékhatások miatt abbahagyta volna a kezelést. A felnőtteknél észleltekhöz képest nem azonosítottak új, gyógyszer okozta mellékhatásokat.

A legtöbb, gyógyszer okozta mellékhatás 1. vagy 2. fokozatú volt. A leggyakoribb gyógyszer okozta mellékhatás (minden fokozat, 10%-os vagy nagyobb gyakoriság) a fejfájás (19,4%), a depresszió (19,4%), a somnolentia (13,9%) és a hányinger volt (11,1%). Nem számoltak be az AST/ALT 3.-4. fokozatú laboratóriumi eltéréseiről, illetve 3.-4. fokozatú gyógyszer okozta mellékhatásként jelentkező transzamináz-emelkedésről.

A rilpivirin biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Egyéb különleges betegcsoportok

Hepatitis B- és/vagy hepatitis C-vírus okozta társfertőzésben szenvedő betegek

A hepatikus enzimek emelkedése magasabb volt a rilpivirinnel kezelt, hepatitis B- vagy C társfertőzésben szenvedő betegekénél, mint a rilpivirinnel kezelt, de társfertőzésben nem szenvedőkénél. Ez a megfigyelés azonos volt az efavirenz terápiás karon. A rilpivirin farmakokinetikai expozíciója összevethető volt társfertőzött és társfertőzésben nem szenvedő betegekénél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az EDURANT túladagolásának nincs specifikus antidotuma. A rilpivirin túladagolással kapcsolatos humán tapasztalatok korlátozottak. A túladagolás tünetei közé tartozhatnak a fejfájás, hányinger, szédülés és/vagy szokatlan álmok. A rilpivirin túladagolás kezelése általános szupportív intézkedésekből áll, beleértve az életjelek monitorozását, az EKG- (QT-távolság) vizsgálatot és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Aktív szén alkalmazása segítheti a fel nem szívódott hatóanyag eltávolítását. Mivel a rilpivirin erősen kötődik a plazmafehérjékhez, a dialízis valószínűleg nem eredményezi a hatóanyag jelentős eltávolítását.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók, ATC kód: J05AG05.

Hatásmechanizmus

A rilpivirin, egy diarilpirimidin, ami a HIV-1 NNRTI-ja. A rilpivirin hatását a HIV-1 reverz transzkriptázát (RT) nem kompetitív antagonistá gátlásával fejtí ki. A rilpivirin nem gátolja az emberi sejtek α , β és γ DNS-polimerázát.

In vitro antivirális aktivitás

A rilpivirin bizonyította a vad-típusú HIV-1 vírus laboratóriumi törzseivel szembeni hatásosságát egy akut fertőzött T-sejt vonalon, a HIV-1/IIIB EC₅₀ átlagértéke 0,73 nM (0,27 ng/ml) volt. Habár a rilpivirin korlátozott *in vitro* aktivitást mutatott a HIV-2 vírussal szemben, az EC₅₀-érték a 2510 és 10 830 nM (920 és 3970 ng/ml) közötti tartománya mellett, a HIV-2 fertőzés kezelése klinikai adatok hiányában rilpivirinnel nem ajánlott.

A rilpivirin a HIV-1 M csoport (A, B, C, D, F, G, H) alcsoportok) széles alcsoportjaival szemben is antivirális aktivitást mutatott, az elsődleges izolátumok EC₅₀ tartománya 0,07-től 1,01 nM-ig (0,03-0,37 ng/ml) terjedt, és az O csoportban az elsődleges izolátumok EC₅₀ tartománya 2,88 és 8,45 nM közötti volt (1,06-3,10 ng/ml).

Rezisztencia

Sejtkultúra

Sejtkultúrán különböző eredetű és alcsoportú HIV-1 vad típusból, valamint NNRTI rezisztens HIV-1 alcsoportokból kiindulva rilpivirin-rezisztens törzseket szelektáltak. A leggyakrabban észlelt rezisztenciával járó mutációk az L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C és M230I voltak.

A rilpivirinrel szembeni rezisztenciát a vizsgálat biológiai küszöbértéke (biological cut-off; BCO) feletti EC₅₀-érték hatékonysági szorzónál (the fold change, FC) határozták meg.

Terápia-naív felnőtt alanyok

A rezisztencia elemzéskor az elsődleges hatásossági elemzéskor alkalmazotthoz képest a virológiai sikertelenség kibővített meghatározását alkalmazták. A 48. héten a fázis III vizsgálatok összesített rezisztencia elemzésében, a rilpivirin-karon 62 (az összesen 72-ből) virológiai sikertelenség esetében volt rezisztencia adat a vizsgálat megkezdésekor és a sikertelenség kialakulásakor. Ebben az elemzésben az NNRTI rezisztenciával társuló, rezisztenciával járó mutációk (resistance-associated mutations, RAM) legalább 2 rilpivirin virológiai sikertelenségnél a következők voltak: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I H221Y és F227C. A vizsgálatokban a V90I és V189I mutációk meglepte a vizsgálat megkezdésekor nem befolyásolta a választ. A rilpivirin-kezelés mellett leggyakrabban megjelenő szubsztitúció az E138K volt, rendszerint az M184I szubsztitúcióval kombinálva. A 48. heti elemzéskor a 62, rilpivirin virológiai sikertelenség közül 31 esetben volt NNRTI rezisztenciához társuló és NRTI rezisztenciával együttjáró mutáció, ebből a 31 esetből 17 esetben volt jelen együttesen E138K és M184I mutáció. A leggyakoribb mutációk a 48. és a 96. heti elemzésekkor azonosak voltak.

A 96. heti összesített rezisztencia elemzésében a virológiai sikertelenség alacsonyabb arányát figyelték meg a második 48 héten, mint az első 48 héten. A 48. héttől a 96. hétre a rilpivirin-karon 24 (3,5%) illetve az efavirenz-karon 14 (2,1%) további virológiai sikertelenség fordult elő. Ezen virológiai sikertelenségek közül 9/24, illetve 4/14 betegnél a vírusterhelés kiindulási értéke < 100 000 kópia/ml volt.

A terápia naív alanyoknál az összes rendelkezésre álló *in vitro* és *in vivo* adat figyelembevételével, a következő rezisztenciával járó mutációk – amennyiben a vizsgálat megkezdésekor fennállnak - befolyásolhatják a rilpivirin aktivitását: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I és M230L. Csak ezeknek, a rilpivirin rezisztenciával járó mutációknak kell befolyásolniuk az EDURANT használatát a terápia naív populációban. Ezek a rezisztenciával járó mutációk, kizárólag terápia naív alanyok *in vivo* adataiból származnak, és ezért ezeket nem lehet rilpivirin aktivitás előrejelzésére használni olyan betegeknél, akiknél egy antiretrovirális szert tartalmazó kezelés virológiai sikertelenséget eredményezett.

Mint más antiretrovirális gyógyszerek esetén, a rezisztencia vizsgálatnak kell irányítania az EDURANT használatát.

Keresztrezisztencia

Lokalizáció irányította NNRTI mutáns vírus

Egy, 67 HIV-1 rekombináns laboratóriumi panelben egy, az RT pozícióban rezisztenciával járó mutáció társult NNRTI rezisztenciával, beleértve a leggyakrabban talált K103N-t és Y181C-t, a rilpivirin ezen törzsek közül 64-gyel (96%) szemben mutatott antivirális aktivitást. A rilpivirin érzékenység vesztéséhez társuló egyszeres rezisztenciához társuló mutációk a K101P, Y181I és Y181V voltak. A K103N szubsztitúció önmagában nem eredményezett csökkent a rilpivirin érzékenységet, azonban a K103N és L100I kombinációja a rilpivirin érzékenység 7-szeres csökkenését eredményezte.

Rekombináns klinikai izolátumok

A rilpivirin megőrizte a hatásosságát (FC ≤ BCO) 4786 HIV-1, efavirenzre és/vagy nevirapinre rezisztens, rekombináns klinikai izolátum 62%-ával szemben.

Terápia naív HIV-1 fertőzött felnőtt betegek

A 96. heti összesített fázis III (ECHO- és THRIVE) vizsgálatok rezisztencia elemzésében, a rilpivirin-karon 86 betegből 42-nél fordult elő virológiai sikertelenség (genotípus elemzés alapján), akik kezelésből eredő rilpivirin rezisztenciát mutattak. Ezeknél a betegeknél, fenotípusos kereszt-rezisztenciát mutattak ki a következő NNRTI-kel: etravirin 32/42, efavirenz 30/42, és nevirapin 16/42. A ≤ 100 000 kópia/ml, kiindulási vírusterhelésű betegek közül 9/27-nél fordult elő virológiai sikertelenség a rilpivirin-karon, akik kezelésből eredő rilpivirin rezisztenciát mutattak

(genotípus elemzés szerint), a következő gyakorisággal megjelenő fenotípusos kereszt-rezisztenciával: etravirine 4/9, efavirenz 3/9, és nevirapine 1/9.

Az elektrokardiogramra kifejtett hatás

A rilpivirin ajánlott, naponta egyszeri 25 mg-os adagjának QTcF-intervallumra kifejtett hatását, randomizált, placebo- és aktív-kontrollos (naponta egyszer 400 mg moxifloxacin), keresztezett elrendezésű vizsgálatban értékelték, 60 egészséges felnőttél, dinamikus egyensúlyi állapotban, 24 óra alatt végzett 13 méréssel. Az EDURANT ajánlott 25 mg-os napi egyszeri adagjának nincs klinikailag jelentős hatása a QTc-re.

A rilpivirin terápiás adagját meghaladó, napi egyszeri 75 mg-os és 300 mg-os adagjának egészséges felnőtteken való vizsgálatok a QTcF távolságban mért, placebohoz viszonyított maximális átlagos időkülönbség (95%-os konfidencia felső határ), a kiindulási érték korrekciója után 10,7 (15,3) ms illetve 23,3 (28,4) ms volt. A rilpivirin dinamikus egyensúlyi állapotban, napi egyszeri 75 mg-os és 300 mg-os dózisban történő adagolása az átlagos C_{max} sorrendben megközelítőleg 2,6-szeres illetve 6,7-szeres emelkedését eredményezte, ami magasabb, mint a rilpivirin ajánlott, napi egyszeri 25 mg-os adagjánál dinamikus egyensúlyi állapot mellett megfigyelt C_{max} .

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Terápia naív HIV-1 fertőzött felnőtt betegek

A rilpivirin hatásosságának a bizonyítéka két randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos fázis III vizsgálat, a TMC278-C209 (ECHO) és a TMC278-C215 (THRIVE) 96 hetes adatainak az értékelésén alapul. A háttérkezelés (background regimen: BR) kivételével a két vizsgálat tervezete azonos volt. A 96. heti hatásossági elemzésben a virológiai válaszarányt [az igazoltan nem kimutatható vírusterhelést (< 50 HIV-1 RNS kópia/ml)] értékelték, összehasonlítva a rilpivirint naponta egyszer 25 mg-os adagban és BR-t kapó betegeket és az efavirenz naponta egyszer 600 mg és BR-t kapó betegeket. A rilpivirin hasonló hatásosságot mutatott minden vizsgálatban, igazolva az efavirenzzel szembeni non-inferioritást.

Olyan retrovírusellenes terápia naív, HIV-1 fertőzött betegeket vontak be, akiknek a plazma HIV-1 RNS száma ≥ 5000 kópia/ml volt, és akiket szűrték N(t)RTI érzékenységre és az NNRTI specifikus rezisztenciához társuló mutációk hiányára. Az ECHO-vizsgálatban a BR-t az N(t)RTI-khez, tenofovir-dizoproxil-fumarát + emtricitabin rögzítették. A THRIVE-vizsgálatban a BR két, a vizsgálat által választott N(t)RTI-ből állt: tenofovir-dizoproxil-fumarát + emtricitabin vagy zidovudin + lamivudin vagy abakavir + lamivudin. Az ECHO-vizsgálatban a randomizációt a szűrési vírusterhelés szerint stratifikálták. A THRIVE-vizsgálatban a randomizációt a szűrési vírusterhelés és az N(t)RTI BR szerint stratifikálták.

Ebbe az elemzésbe 690 beteget vontak be az ECHO- és 678 beteget a THRIVE-vizsgálatból, akik befejezték a 96 hetes kezelést vagy korábban abbahagyták azt.

Az ECHO és THRIVE összesített értékelésében a demográfiai és kiindulási jellemzők kiegyenlítettek voltak az rilpivirin- és az efavirenz-karok között. A 3. táblázat a betegek kiválasztott kiindulási jellemzőit mutatja a rilpivirin- és az efavirenz-karokon.

3. táblázat: Antiretrovirális terápia naív HIV-1 fertőzött felnőtt alanyok vizsgálatok megkezdésekor fennálló betegség jellemzői az ECHO- és THRIVE-vizsgálatokban (összesített analízis)		
	ECHO- és THRIVE-vizsgálatok összesített adatai	
	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682
A vizsgálatok megkezdésekor fennálló betegség jellemzők		
Medián kiindulási plazma HIV-1 RNS (tartomány), \log_{10} kópia/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Medián kiindulási CD4+-sejtszám (tartomány), $\times 10^6$ sejt/l	249 (1-888)	260 (1-1137)
Hepatitis B/C vírus okozta társfertőzésben szenvedő egyének százalékos megoszlása	7,3%	9,5%

Az alábbi háttérkezelésben már részesült betegek százalékos megoszlása:		
tenofovir–dizoproxil-fumarát + emtricitabin	80,2%	80,1%
zidovudin + lamivudin	14,7%	15,1%
abakavir + lamivudin	5,1%	4,8%

BR = háttérkezelés

Az alábbi 4. táblázat mutatja a 48. és a 96. heti hatásossági elemzés eredményeit, a rilpivirinnel és az efavirenzzel kezelt betegek esetében, az ECHO- és THRIVE-vizsgálatok összesített adataiból. A 96. héten a rilpivirin- és az efavirenz-karok között a válaszarány (az igazoltan nem kimutatható vírusterhelés < 50 HIV-1 RNS kópia/ml) hasonló volt. A 96. héten a rilpivirin-karon a virális sikertelenség incidenciája magasabb volt, mint az efavirenz-karon, jöllehet a virális sikertelenség többsége a kezelés első 48 hetében fordult elő. A 96. héten több volt a nemkívánatos esemény miatt abbahagyott kezelés az efavirenz-karon mint a rilpivirin-karon. Ezeknek az abbahagyott kezeléseknak a többsége a kezelés első 48 hetében fordult elő.

4. táblázat: Virologiai kimenetel felnőtt betegeknél az ECHO- és THRIVE-vizsgálatokban (összesített analízis a 48. héten (elsődleges) és a 96. héten; ITT-TLOVR⁽¹⁾)						
	<i>Kimenetel a 48. heti elemzéskor</i>			<i>Kimenetel a 96. heti elemzéskor</i>		
	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Megfigyelt különbség (95% -os CI)[±]	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Megfigyelt különbség (95% -os CI)[±]
Válasz (igazolt < 50 HIV-1 RNS kópia/ml) ^{§#}	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)
Nem válaszoló						
Virologiai sikertelenség [†]						
összesített	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	NM	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	NM
≤ 100 000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	NM	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	NM
> 100 000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	NM	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	NM
Halál	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	NM	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	NM
Mellékhatás miatt abbahagyott kezelés	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	NM	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	NM
Nem mellékhatás miatt abbahagyott kezelés [¶]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	NM	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	NM
Válasz alcsoportok szerint						
NRTHáttérkezelés szerint						
Tenofovir/emtricitabin	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)
Zidovudin/lamivudin	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)
Abakavir/lamivudin	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)
Vírusterhelés (kópia/ml) a kiindulási állapot szerint						
≤ 100 000	90,2% (332/368)	83,6% (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0% (309/368)	79,9% (263/329)	4,0 (-1,7; 9,7)
> 100 000	77,4% (246/318)	81,0% (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)	70,1% (223/318)	75,4% (266/353)	-5,2 (-12,0; 1,5)
CD4-szám (x 10⁶ sejt/l) a kiindulási állapot szerint						
< 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 = alanyok száma kezelési csoportonként; NM = nem meghatározott.

* Az intent-to-treat csoportban a virológiai válasz elvesztéséig eltelt idő.

± Normál approximáción alapulva.

§ Azok az alanyok, akik virológiai választ értek el (két egymást követő vírussterhelési mérés < 50 kópia/ml) és a 48/96. héten át fennmaradt.

A becsült válaszarány különbsége (95%-os CI) a 48. heti elemzésre: 1,6% (-2,2%; 5,3%) és a 96. heti elemzésre -0,4% (-4,6%; 3,8%); mindkét esetben a p-érték < 0,0001 (non-inferiority 12%-os határnál) logisztikai regressziós modell szerint, beleértve a csoportosítási tényezőket és a vizsgálatot.

† Az összesített hatásossági elemzésben a virológiai sikertelenség magában foglalja a „rebounder-eket” (igazolt vírussterhelés ≥ 50 kópia/ml válaszadás után) vagy azokat, akik sosem reagáltak a kezelésre (az igazolt vírussterhelés nem volt < 50 vírus/ml, akár a folytatólagos, akár a hatásosság hiánya vagy elvesztése miatt abbahagyott kezelés mellett.)

¶ pl. követésből eltűnt, nem együttműködő, visszavonta a beleegyezést

A 96. héten az átlagos CD4+-szám-változás +228 x 10⁶ sejt/l volt a rilpivirin-karon és +219 x 10⁶ sejt/l az efavirenz-karon, az ECHO- és THRIVE-vizsgálatok összesített elemzésében [a becsült kezelési különbség (95%-os CI): 11,3 (-6,8; 29,4)] volt.

A 96. heti összesített rezisztencia elemzésből a vizsgálati tervben meghatározott virológiai sikertelenséget mutató betegek rezisztencia eredményeit és a hozzájuk kapcsolódó genotípusokat (vizsgálat megkezdése és sikertelenség) mutatja az 5. táblázat.

5. táblázat: Rezisztencia eredmények az alkalmazott háttér NRTI szerint (az ECHO- és THRIVE-vizsgálatok 96. heti rezisztencia elemzéséből származó összesített adatok)				
	tenofovir/ emtricitabin	zidovudin/ lamivudin	abakavir/ lamivudin	Összes*
Rilpivirin-kezelt				
Emtricitabin/lamivudin rezisztencia [#] % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Rilpivirin rezisztencia % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Efavirenz-kezelt				
Emtricitabin/lamivudin rezisztencia % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Efavirenz rezisztencia % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* A virológiai sikertelen betegek száma és a kapcsolódó genotípusok (vizsgálat megkezdése és sikertelenség) voltak: 71, 11, és 4 a rilpivirin és 30, 10, és 2 az efavirenz, a tenofovir/emtricitabin, a zidovudin/lamivudin, és az abakavir/lamivudin kezelésekkor.

A rezisztenciát a sikertelenségkor kialakuló bármely rezisztenciához kapcsolódó mutációként határozták meg.

Azoknál a betegeknél, akiknél a rilpivirin-kezelés sikertelen volt és akiknél rilpivirin rezisztencia alakult ki, általában keresztrezisztenciát találtak egyéb, engedélyezett NNRTI-kre (etravirin, efavirenz, nevirapin).

A TMC278-C204 vizsgálat randomizált, aktív-kontrollos, fázis IIb vizsgálat volt, amelyben retrovírus ellenes kezelésben még nem részesült, HIV-1 fertőzött felnőtt betegek vettek részt, két részből állt: egy legfeljebb 96 hétig tartó kezdeti, részlegesen vak, dóziskereső szakaszból [(rilpivirin) dózis-vak], amit egy hosszútávú nyílt szakasz követett. Amikor a fázis III vizsgálatokban alkalmazott dózis kiválasztásra került, a vizsgálat nyílt szakaszában az eredetileg a három rilpivirin dózis egyikére randomizált betegek mindegyikét egy BR-kezelés mellett naponta egyszer 25 mg-os rilpivirinnel kezelték. A kontroll karon a betegek egy BR mellé naponta egyszer 600 mg efavirenzet és BR-t kaptak a vizsgálat mindkét részében. A BR két, a vizsgáló választotta N(t)RTI-ből állt: zidovudin + lamivudin vagy tenofovir-dizoproxil-fumarát + emtricitabin.

A TMC278-C204 vizsgálatba 368 HIV-1 fertőzött, terápia naív felnőtt beteget vontak be, akiknek a plazma HIV-1 RNS értéke ≥ 5000 kópia/ml volt, korábban ≤ 2 hétig N(t)RTI vagy proteáz inhibitor

kezelést kaptak, korábban nem kaptak NNRTI-t, és szűrték őket N(t)RTI-vel szembeni érzékenységre és specifikus NNRTI rezisztenciához társuló mutációk hiányára.

A 96. héten a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml betegek aránya összevetve a 25 mg rilpivirint kapókat (N = 93), illetve az efavirenzt (N = 89) kapókkal 76%, illetve 71% volt. A kiindulási értékhez viszonyított átlagos CD4+-szám-emelkedés 146×10^6 sejt/l volt a 25 mg rilpivirint kapó betegeknél, és 160×10^6 sejt/l volt az efavirenzt kapó betegeknél.

A 96. héten a kezelésre választ adó rilpivirint kapó betegek 74%-ánál kimutathatatlan maradt a vírusterhelés (< 50 HIV-1 RNS kópia/ml) a 240. héten, összehasonlítva az efavirenzt kapó betegek 81%-ával. Nem volt azonosított biztonságossági aggály a 240. héten végzett értékeléskor.

Gyermekek

A vizsgálatot végző által kiválasztott, két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorot tartalmazó háttérkezeléssel kombinált, naponta egyszer 25 mg rilpivirin farmakokinetikai tulajdonságait, biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát vizsgálták a TMC278-C213-vizsgálatban, ami egy egykaros, nyílt elrendezésű, fázis II vizsgálat volt, amelyben korábban antiretrovirális szerekkel még nem kezelt, HIV-1-fertőzött, legalább 32 kg-os serdülők vettek részt. Ebbe az analízisbe 36 olyan beteget vontak be, akik legalább 48 hetes kezelésben részesültek, vagy azt korábban abbahagyták.

A 36 beteg medián életkora 14,5 év volt (tartomány: 12–17 év), 55,6%-uk volt nő, 88,9%-uk volt fekete bőrű, és 11,1%-uk ázsiai. A medián kiindulási plazma HIV-1 RNS $4,8 \log_{10}$ kópia/ml, és a medián kiindulási plazma CD4+ sejtszám 414×10^6 sejt/l volt (tartomány: $25-983 \times 10^6$ sejt/ml).

Azoknak a betegeknél az aránya, akiknél a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml volt a 48. héten (TLOVR), 72,2% volt (26/36). A rezponderek aránya magasabb volt azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási vírusterhelés $\leq 100\,000$ kópia/ml volt (78,6%, 22/28), mint azoknál, akiknél a kiindulási vírusterhelés > 100 000 kópia/ml volt (50,0%, 4/8). A virológiai sikertelenség aránya 22,2% volt (8/36). A virológiai sikertelenség aránya alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási vírusterhelés $\leq 100\,000$ kópia/ml volt (17,9%, 5/28), mint azoknál, akiknél a kiindulási vírusterhelés > 100 000 kópia/ml volt (37,5%, 3/8). Rilpivirin-rezisztencia mutációkat a virológiai sikertelenséget mutató betegek 62,5%-ánál (5/8) észleltek. Öt beteg közül 4-nél nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor-rezisztenciát is észleltek. Egy beteg egy nemkívánatos esemény miatt, 1 beteg pedig nem egy nemkívánatos esemény vagy virológiai sikertelenség miatt fejezte be a vizsgálatban való részvételt. A 48. héten a CD4+ sejtszám kiindulási értékhez viszonyított, átlagos növekedése $201,2 \times 10^6$ sejt/l volt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a rilpivirin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a humán immundeficiencia vírus 1 (HIV-1) HIV-fertőzött betegekre vonatkozóan (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Terhesség

A háttérkezelésként alkalmazott terápiás rezsimmel kombinált rilpivirint egy 19, terhes nővel végzett klinikai vizsgálatban értékelték a második és harmadik trimeszter alatt és a szülést követően. A farmakokinetikai adatok azt igazolták, hogy az egy antiretrovirális terápiás rezsimmel részben adott rilpivirin mellett a teljes expozíció (AUC) körülbelül 30%-kal alacsonyabb volt a terhesség alatt, mint a szülést követően (6-12 hét). A virológiai válasz a vizsgálat teljes időtartama alatt általánosan megmaradt: a vizsgálatot befejező 12 vizsgálati alanyból 10 alany a vizsgálat végén szuppresszált volt, a másik 2 vizsgálati alanynál csak a szülést követően figyelték meg a vírusterhelés növekedését, legalább egy vizsgálati alany esetében a feltételezett szuboptimális adherencia miatt. Anyáról gyermekekre történő transzmisszió nem fordult elő annál az összesen 10 csecsemőnél, akik a vizsgálatot befejező anyáktól születtek, és akiknél a HIV státusz rendelkezésre állt. A rilpivirin jól tolerálható volt a terhesség és a szülést követően időszak alatt. A rilpivirin HIV-1 fertőzött felnőtteknél ismert biztonságossági profiljához képest nem voltak új gyógyszerbiztonságossági eredmények (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A rilpivirin farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtt alanyokon és 12 éves és idősebb antiretrovirális kezelésben még nem részesült HIV-1 fertőzött betegeknek értékelték. A rilpivirin-expozíció általában kisebb volt a HIV-1 fertőzött betegeknek, mint az egészséges alanyok esetében.

Felszívódás

Szájon át történő bevételt követően a rilpivirin a maximális plazmakoncentrációját általában 4-5 órán belül érte el. Az EDURANT abszolút biohasznosulása nem ismert.

Étkezés hatása a felszívódásra

A rilpivirin expozíciója körülbelül 40%-kal alacsonyabb volt, ha éhgyomorra vették be, összehasonlítva a normál kalóriatartalmú (533 kcal) étkezéssel vagy a magas zsír- és kalóriatartalmú (928 kcal) étellel történő bevétellel. Ha az EDURANT-ot csak folyékony fehérjedús tápszerrel együtt vették be, az expozíció 50%-kal volt alacsonyabb, mint étellel történő bevételkor. Az EDURANT-ot az optimális felszívódás érdekében **étkezés közben kell bevenni**. Az EDURANT bevétele éhgyomorra vagy csak folyékony tápszerrel a rilpivirin csökkent plazmakoncentrációját eredményezheti, ami potenciálisan csökkentheti az EDURANT terápiás hatását (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A rilpivirin *in vitro* körülbelül 99,7%-ban kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz. A rilpivirin plazmán kívüli egyéb terekbe (pl. cerebrospinális folyadék, ivarszervi szekréciók) történő eloszlását emberen nem vizsgálták.

Biotranszformáció

In vitro kísérletek azt jelzik, hogy a rilpivirin elsősorban citokróm CYP450 (CYP)3A rendszer által mediált oxidatív metabolizáción megy keresztül.

Elimináció

A rilpivirin terminális eliminációs felezési ideje kb. 45 óra. ¹⁴C-rilpivirin egyszeri orális alkalmazását követően a radioaktivitás 85%-ban illetve 6,1%-ban volt visszanyerhető a székletből, illetve a vizeletből. A székletben a változatlan rilpivirin átlagban az alkalmazott adag 25%-át tette ki. Változatlan rilpivirin a vizeletben csak nyomokban (az adag kevesebb mint 1%-a) volt kimutatható.

Speciális betegcsoportokra vonatkozó további információ

Gyermekek (< 18 éves)

A rilpivirine farmakokinetikai tulajdonságai a korábban antiretrovirális szerekkel még nem kezelt, HIV-1-fertőzött, naponta egyszer 25 mg EDURANT-ot kapó serdülő betegeknek hasonlóak voltak a korábban antiretrovirális szerekkel még nem kezelt, naponta egyszer 25 mg EDURANT-ot kapó felnőtteknek. A C213-vizsgálatban a felnőtteknek megfigyelhetően hasonlóan a testtömeg a gyermekgyógyászati betegeknek (33-93 kg) sem volt hatással a rilpivirin farmakokinetikai tulajdonságaira.

A rilpivirin farmakokinetikáját a 12 évesnél fiatalabb gyermekeken jelenleg vizsgálják. Az eddig rendelkezésre álló adatok nem elegendőek a 12 évesnél fiatalabb gyermekeknek szóló adagolásra vonatkozó ajánláshoz (lásd 4.2 pont).

Idősek

HIV-fertőzött betegek populációs farmakokinetikai analízise kimutatta, hogy a rilpivirin farmakokinetikája nem különbözik az értékelt korcsoportban (18-78 éves), amelyben csak 3 beteg volt 65 éves vagy idősebb. Az EDURANT adagolásának módosítására nincs szükség idős betegeknek. Az EDURANT-ot ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Nem

Nem figyeltek meg a rilpivirin farmakokinetikájában klinikailag jelentős különbséget férfiak és nők között.

Rassz

A rilpivirin HIV-fertőzött betegek körében végzett populációs farmakokinetikai analízise azt mutatta, hogy nincs a rassznak a rilpivirin-expozícióra klinikailag releváns hatása.

Májkárosodás

A rilpivirin elsődlegesen a májban metabolizálódik és választódik ki. Egy vizsgálatban 8, enyhe fokú májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh A stádium) beteget hasonlítottak össze 8 illesztett kontrollal, valamint 8 közepes fokú májkárosodásban szenvedő beteget (Child-Pugh B stádium) 8 illesztett kontrollal, a rilpivirin többszöri adagolású expozíciója az enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél 47%-kal és a közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél 5%-kal volt magasabb. Azonban nem lehet kizárni a farmakológiailag aktív, nem kötött rilpivirin-expozíció jelentős emelkedését közepes fokú májkárosodásban.

Dózismódosítás nem javasolt, de óvatosság ajánlott a közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében. Az EDURANT-ot nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegeknél. Ezért az EDURANT súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek nem ajánlott (lásd 4.2 pont).

Hepatitis B és/vagy hepatitis C vírus okozta társfertőzés

Populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a hepatitis B és/vagy hepatitis C vírus okozta társfertőzésnek nincs klinikailag releváns hatása a rilpivirin-expozícióra.

Vesekárosodás

A rilpivirin farmakokinetikáját nem vizsgálták veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A rilpivirin renális kiválasztása elhanyagolható. Nincs szükség adagmódosításra enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az EDURANT-ot óvatosan kell alkalmazni, mivel a rendellenes veseműködés következtében másodlagosan kialakuló, a gyógyszer felszívódásának, eloszlásának és/vagy metabolizmusának megváltozása miatt a plazmakoncentrációk emelkedhetnek. Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az EDURANT kombinációja erős CYP3A-gátlóval csak akkor alkalmazható, ha az előny meghaladja a kockázatot. A rilpivirin nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel jelentős mértékben eltávolítható (lásd 4.2 pont).

Terhesség és a szülést követő időszak

Egy antiretrovirális terápiás rend részeként szedett, naponta egyszer 25 mg rilpivirin bevétele utáni össz rilpivirin-expozíció alacsonyabb volt a terhesség alatt (hasonló a második és harmadik trimeszterben), mint a szülést követően (lásd 6. táblázat). A nem kötött (azaz aktív) rilpivirin farmakokinetikai paramétereinek csökkenése a terhesség alatt a szülést követő időszakhoz képest kevésbé volt kifejezett, mint az össz rilpivirin esetében.

A terhesség második trimeszterében naponta egyszer 25 mg rilpivirint kapó nők átlagos egyénekenkénti értékei az össz-rilpivirin C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} értékekre sorrendben 21%, 29% és 35%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülést követő időszakban. A harmadik trimeszterben a C_{max} , AUC_{24h} és C_{min} értékek sorrendben 20%, 31% és 42%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülést követő időszakban.

6. táblázat: Az össz rilpivirin farmakokinetikai eredményei az egy antiretrovirális terápiás rend részeként, naponta egyszer 25 mg rilpivirin alkalmazása után a terhesség második trimesztere alatt, a terhesség harmadik trimesztere alatt, valamint a szülést követően			
Az össz rilpivirin farmakokinetikája (átlag ± SD, t_{max}; medián [tartomány])	A szülést követő időszak (6-12 hét) (n=11)	A terhesség második trimesztere (n=15)	A terhesség harmadik trimesztere (n=13)
C_{min} , ng/ml	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
C_{max} , ng/ml	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 47,5
t_{max} , h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC_{24h} , ng.h/ml	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Toxicitás ismételt adagolásakor

Májenzim indukcióval társuló hepatotoxicitást figyeltek meg rágcsálókban. Kutyákban cholestasis-szerű hatásokat figyeltek meg.

Reprodukciót befolyásoló toxicitási vizsgálatok

Állatokon végzett vizsgálatok nem bizonyítottak releváns embrionális vagy foetális toxicitást vagy a reprodukciót befolyásoló hatást. A rilpivirin nem volt teratogén patkányokon és nyulakon. Az embryo-foetális-expozíció megfigyelhető káros hatással nem rendelkező szintje (No Observed Adverse Effects Levels [NOAELs]) patkányokon és nyulakon 15-ször, illetve 70-szer magasabb volt, mint az emberi alkalmazásra ajánlott napi egyszeri 25 mg-os adag expozíciója.

Karcinogenezis és mutagenitás

A rilpivirin karcinogén potenciálját gyomorszondán át adagolva egereken és patkányokon 104 héten át vizsgálták. A karcinogénitási vizsgálatokban tesztelt legalacsonyabb adagoknál a rilpivirin szisztémás expozíció (az AUC értéken alapuló) 21-szeres (egerek) és 3-szoros (patkányok) volt az emberi alkalmazásra ajánlott adaghoz képest (25 mg naponta egyszer). Patkányokon nem jelentkezett gyógyszerrel kapcsolatba hozható daganat. A rilpivirin nőstény és hím egereknél egyaránt pozitív volt a hepatocelluláris daganatok tekintetében. Az egereken megfigyelt hepatocelluláris elváltozás rágcsálószerű specifikus lehet.

A rilpivirinnel *in vitro* végzett Ames reverz mutációs assay és az *in vitro* klasztogenitási egér limfóma assay is negatívnak bizonyult a metabolikus aktivációs rendszer jelenléte és hiánya esetében. Az egereken, *in vivo* végzett mikronukleusz vizsgálatban a rilpivirin nem váltott ki kromoszóma-károsodást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium
Povidon K30
Poliszorbát 20
Szilikátos mikrokristályos cellulóz
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Laktóz-monohidrát
Hípromellóz 2910 6 mPa.s
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 3000
Triacetin

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilén (PP), gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott nagysűrűségű polietilén (HDPE) 75 ml-es műanyag tartály indukciós zárófoliával. Minden karton egy 30 tablettát tartalmazó tartályt tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/736/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. november 28.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. július 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Olaszország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

EDURANT 25 mg filmtabletta
rilpivirin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidroklorid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/736/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

edurant 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]
SN: {szám} [sorozatszám]
NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

EDURANT 25 mg filmdoboz
rilpivirin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidroklorid filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/736/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

EDURANT 25 mg filmtabletta rilpivirin

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az EDURANT és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az EDURANT szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az EDURANT-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az EDURANT-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az EDURANT és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az EDURANT rilpivirint tartalmaz, ami az emberi immunhiányt előidéző vírus (HIV) által okozott fertőzés kezelésére szolgál. A HIV-ellenes gyógyszerek egyik csoportjához tartozik, amit nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlóknak (angol rövidítése NNRTI) hívnak. Az EDURANT az Ön szervezetében lévő HIV mennyiségének csökkentésével hat.

Az EDURANT-ot más HIV-ellenes gyógyszerekkel együtt alkalmazzák olyan HIV-fertőzött felnőttek és 12 éves és idősebb serdülők kezelésére, akiket korábban még sohasem kezeltek HIV-ellenes gyógyszerekkel.

Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy melyik gyógyszerkombináció a legalkalmasabb az Ön számára.

2. Tudnivalók az EDURANT szedése előtt

Ne szedje az EDURANT-ot, ha allergiás a rilpivirinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ne szedje az EDURANT-ot együtt a következő gyógyszerek egyikével sem, mivel azok befolyásolhatják az EDURANT hatását vagy a másik gyógyszer működését:

- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin (gyógyszerek az epilepszia kezelésére és a görcsök megelőzésére),
- rifampicin, rifapentin (gyógyszerek bizonyos bakteriális fertőzések, pl. tuberkulózis kezelésére),
- omeprazol, ezomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, (protonpumpa gátlóknak nevezett gyógyszerek a gyomorfekély, gyomorégés vagy a reflux betegség megelőzésére és kezelésére),
- dexametazon (egyfajta kortikoszteroid, melyet különféle betegségekben használnak, mint pl. gyulladáscsökkentő és allergiás reakciók); szájon át bevéve vagy injekciós formában adva, kivétel az egyszeri adagban alkalmazott kezelés,
- lyukaslevelű orbáncfű-tartalmú készítmények (*Hypericum perforatum*) (depresszió kezelésére használt gyógynövénykészítmény).

Ha a fentiek közül bármelyiket szedi, érdeklődjön kezelőorvosától más lehetőség iránt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az EDURANT szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az EDURANT nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést. Egy olyan kezelés részét képezi, amely csökkenti a vírus mennyiségét a vérben. E gyógyszer szedése ellenére Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

Az EDURANT-ot csak csekély számú 65 éves vagy ennél idősebb betegnél alkalmazták. Ha Ön ebbe a korcsoportba tartozik, beszélje meg kezelőorvosával, hogy szedheti-e az EDURANT-ot.

Tájékoztassa kezelőorvosát a következő problémáiról

Ellenőrizze a következő pontokat, és tájékoztassa kezelőorvosát, ha közülük bármelyik vonatkozik Önre.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban volt vagy jelenleg is van **májbetegsége**, beleértve a hepatitisz-B-t és/vagy -C-t, és/vagy **vesebetegsége** van. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa megvizsgálja, mennyire súlyos az Ön máj- vagy vesebetegsége, mielőtt eldöntené, hogy szedheti-e az EDURANT-ot.
- Amennyiben bármilyen, **fertőzésre utaló tünetet** (például lázat, hidegrázást, verejtékezést) észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát. Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunist fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetően azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetleg tünetmentesen lappangó fertőzésekkel szemben.
- Az opportunist fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.
- Mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen olyan gyógyszert szed, amelyik életveszélyes szívritmuszavart (*torsades de pointes*) okozhat.

Gyermekek

Az EDURANT-ot 12 évesnél fiatalabb gyermekek nem alkalmazhatják, mert ilyen betegeknél még nem vizsgálták kielégítően a gyógyszert.

Egyéb gyógyszerek és az EDURANT

Az EDURANT-ot más HIV-ellenes gyógyszerekkel kell együtt szednie. Kezelőorvosa meg fogja mondani, melyik HIV-ellenes gyógyszerek kombinálhatók az EDURANT-tal és Önnel együtt fogja eldönteni, hogy melyik kombináció a legalkalmasabb az Ön számára. Kezelőorvosa utasításait pontosan tartsa be.

Néhány gyógyszer befolyásolhatja az EDURANT szintjét a vérben, ha egyidőben veszi be azokat az EDURANT-tal.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az EDURANT-ot nem ajánlott kombinálni más nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlókkal (NNRTI-k) mint delavirdin, efavirenz, etravirin és nevirapin.

Az EDURANT vagy más gyógyszerek hatása módosulhat, ha az EDURANT-ot a következő gyógyszerek bármelyikével együtt szedi. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön szed:

- rifabutint (bizonyos bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer). Ha ezt a gyógyszert kell szednie miközben EDURANT-kezelést kap, akkor figyelmesen olvassa el a 3. pontban, hogy hogyan kell szedni az EDURANT-ot „Útmutatások felnőtteknek (18 év felett) a helyes használatra vonatkozóan”. Tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- klaritromicint, eritromicint (antibiotikumok),
- cimetidint, famotidint, nizatidint, ranitidint (H₂-receptor antagonisták, melyeket a gyomor- vagy nyombélfekély kezelésére, vagy a túlzott gyomorsavtermelés okozta gyomorégés enyhítésére alkalmaznak). Ha ezeket a gyógyszereket szedi, kérjük, olvassa el figyelmesen, hogyan kell szedni ezeket. Lásd 3. pont „Útmutatások felnőtteknek (18 év felett) a helyes használatra vonatkozóan”.
- savlekötő gyógyszereket (a túlzott gyomorsavtermeléssel összefüggő betegségek kezelésére használják, pl. alumínium / magnézium-hidroxid, kalcium-karbonát). Ha ezeket a gyógyszereket szedi, kérjük, olvassa el figyelmesen, hogyan kell szedni ezeket. Lásd 3. pont „Útmutatások felnőtteknek (18 év felett) a helyes használatra vonatkozóan”.
- metadont (kábitószer megvonás és függőség kezelésére használt),
- dabigatrán-etexilátot (véralvadást gátló).

Terhesség és szoptatás

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha terhes vagy terhességet tervez. Terhes anyáknak az EDURANT alkalmazását meg kell beszélniük kezelőorvosukkal.

HIV-fertőzött anyáknak tilos szoptatniuk, mert fennáll a lehetősége, hogy az anyatej útján HIV-vírussal megfertőzik a csecsemőt.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Néhány beteg az EDURANT-kezelés alatt fáradtságot, szédülést vagy álmoságot tapasztalhat. Ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépet, ha fáradtnak érzi magát, szédül vagy álmos az EDURANT szedése alatt.

Az EDURANT laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az EDURANT-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Útmutatások felnőtteknek és serdülőknek (12 - < 18 éves) a helyes használatra vonatkozóan

Az EDURANT ajánlott adagja naponta egyszer egy tablettá.

Az EDURANT-ot **étkezés közben kell bevenni**. Az étkezés azért fontos, hogy a hatóanyag elérje a megfelelő szintet az Ön szervezetében. Folyékony tápszer (pl. fehérjedús) önmagában nem helyettesíti az étkezést.

Négy helyzet van, amely különleges odafigyelést igényel:

1. **Ha Ön rifabutint szed** (bizonyos bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer), naponta két tablettá EDURANT-ot vegyen be. Amikor befejezi a rifabutint szedését, naponta egy tablettá EDURANT-ot vegyen be. Forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, ha bizonytalan abban, hogy mit kell tennie.
2. **Ha Ön savlekötőt szed** (gyógyszer a túlzott gyomorsavtermeléssel összefüggő betegségek kezelésére, pl. alumínium / magnézium-hidroxid, kalcium-karbonát). A savlekötőt legalább

- 2 órával előbb vagy legalább 4 órával később vegye be, mint az EDURANT-ot (lásd 2. pont „Egyéb gyógyszerek és az EDURANT”).
3. **Ha Ön H₂-receptor antagonistát szed** (gyógyszerek, melyeket a gyomor- vagy nyombélfekély kezelésére vagy a túlzott gyomorsavtermelés okozta gyomorégés enyhítésére használnak, pl. cimetidin, famotidin, nizatidin vagy ranitidin). A H₂-receptor antagonistát legalább 12 órával előbb vagy legalább 4 órával később vegye be, mint az EDURANT-ot (lásd 2. pont „Egyéb gyógyszerek és az EDURANT”). A H₂-receptor antagonistákat nem szabad naponta kétszer bevenni. Beszéljen meg orvosával más kezelési módot.
4. Ha Ön didanozint szed (a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer), nem szükséges az adag módosítása. A didanozint legalább két órával az EDURANT előtt, és legalább négy órával az EDURANT után, éhgyomorral kell adni.

A gyermekbiztonsági zárókupak levétele



A tartály gyermekbiztonsági zárókupakkal van ellátva. A csavarmentes kupak nyomásával és az óra járásával ellenkező irányba történő csavarásával lehet kinyitni.

Ha az előírtnál több EDURANT-ot vett be

Forduljon azonnal kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez. Túladagolás esetén fejfájása, hányingere, szédülése és/vagy szokatlan álmái lehetnek.

Ha elfelejtette bevenni az EDURANT-ot

Ha az EDURANT szokásos bevételi időpontja után 12 órán belül eszébe jut, a lehető leghamarabb, vegye be a tablettát. Az EDURANT tablettát étkezés közben kell bevenni. Ezután a szokásos időpontban vegye be a következő adagot. Ha több mint 12 óra elteltével veszi észre, hagyja ki az adagot, és a következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha az EDURANT bevitelét követő 4 órán belül hány, vegyen be egy másik tablettát étkezés közben. Ha az EDURANT bevétele után több mint 4 órával hány, akkor a következő szokásos adagig nem szükséges bevennie egy másik tablettát.

Forduljon kezelőorvosához, ha bizonytalan abban, hogy mit kell tennie, ha elfelejt egy adagot bevenni vagy hány.

Ne hagyja abba az EDURANT szedését

A HIV kezelése nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést! Ne hagyja abba az EDURANT szedését anélkül, hogy először kezelőorvosával megbeszélné. Akkor se hagyja abba az EDURANT vagy más HIV-ellenes gyógyszereinek szedését, ha jobban érzi magát. Ha abbahagyja, fokozza annak kockázatát, hogy a vírus ellenállóvá válik. Beszéljen előbb kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori:

- fejfájás,
- hányinger,
- elalvási nehézség (álmatlanság),

- szédülés,
- a szokásos májfunkciós vizsgálatok egyikében bekövetkező változás (transzamináz),
- a vérben lévő koleszterin és/vagy hasnyálmirigy eredetű amiláz szintjének emelkedése.

Gyakori:

- szokatlan álmok,
- bőrkiütés,
- hasi fájdalom,
- depresszió,
- fáradtság,
- hányás,
- álmoság,
- csökkent étvágy,
- alvászavarok,
- gyomortáji kellemetlen érzés,
- depressziós hangulat,
- szájszárazság,
- alacsony fehérvérsejtszám és/vagy vérlemezkeszám, csökkent hemoglobinszint a vérben, emelkedett trigliceridszint, lipázszint és/vagy bilirubinszint a vérben.

Nem gyakori:

- gyulladás vagy fertőzés okozta panaszok vagy tünetek, például láz, hidegrázás, verejtékezés (immunreaktívációs szindróma).

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az EDURANT-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható ill. EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az EDURANT?

- A készítmény hatóanyaga a rilpivirin rilpivirin-hidroklorid formában. Az EDURANT tablettánként 25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidrokloridot tartalmaz.
- A filmtabletta mag egyéb összetevői: laktóz-monohidrát, kroszkarmellóz nátrium, povidon K30, poliszorbát 20, szilikátos mikrokristályos cellulóz és magnézium-sztearát. A filmbevonat laktóz-monohidrátot, hipromellóz 2910 6 mPa.s-t, titán-dioxidot (E171), makrogol 3000-t és triacetint tartalmaz.

Milyen az EDURANT külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Fehér vagy törtfehér, filmbevonatú, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „TMC”, másik oldalán „25” jelzéssel ellátott tableta.

Egy gyermekbiztonsági-zárral ellátott tartály 30 db filmtablettát tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
Tel: +31 76 711 1111

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõdtsa 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.
Oreškovićevo 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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu/> található.