

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EDURANT 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 56 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λευκό έως υπόλευκο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διάμετρο 6,4 mm, με χαραγμένο το "TMC" στη μία πλευρά και το "25" στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το EDURANT, σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα, ενδείκνυται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1) σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, με ιικό φορτίο ≤ 100.000 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία για πρώτη φορά.

Η δοκιμή γονοτυπικής αντοχής πρέπει να καθοδηγεί τη χρήση του EDURANT (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει από γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης HIV.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του EDURANT είναι ένα δισκίο 25 mg που λαμβάνεται μία φορά την ημέρα. Το EDURANT **πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα** (βλέπε παράγραφο 5.2).

Προσαρμογή της δόσης

Για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ριφαμπουτίνη, η δόση του EDURANT πρέπει να αυξηθεί σε 50 mg (δύο δισκία των 25 mg το καθένα) μία φορά την ημέρα. Όταν η συγχορήγηση της ριφαμπουτίνης διακοπεί, το EDURANT πρέπει να μειωθεί σε 25 mg μία φορά την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Παράλειψη δόσης

Εάν ο ασθενής παραλείψει μία δόση του EDURANT εντός 12 ωρών από τη συνήθη ώρα λήψης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το φάρμακο μαζί με ένα γεύμα το συντομότερο δυνατόν και το EDURANT να επανέλθει στο κανονικό δοσολογικό του σχήμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μία δόση του EDURANT για περισσότερες από 12 ώρες, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά να συνεχίσει το συνηθισμένο δοσολογικό σχήμα.

Εάν ένας ασθενής κάνει εμετό εντός 4 ωρών από τη λήψη του φαρμάκου, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο του EDURANT μαζί με ένα γεύμα. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό μετά από περισσότερες από 4 ώρες από τη λήψη του φαρμάκου, ο ασθενής δεν είναι απαραίτητο να πάρει άλλη δόση του EDURANT μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του EDURANT σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του EDURANT σε μεγαλύτερους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2). Το EDURANT πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτό τον πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το EDURANT έχει μελετηθεί κυρίως σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ριλπιβιρίνης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου, η ριλπιβιρίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου, ο συνδυασμός της ριλπιβιρίνης με ισχυρό αναστολέα του CYP3A (π.χ. ενισχυμένο με ριτοναβίρη αναστολέα της πρωτεάσης HIV) πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η θεραπεία με ριλπιβιρίνη είχε ως αποτέλεσμα μία πρόιμη μικρή αύξηση των μέσων επιπέδων της κρεατινίνης στον ορό που παρέμεινε σταθερή με το χρόνο και δεν θεωρείται κλινικά σημαντική (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του EDURANT σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία A ή B κατά Child-Pugh). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του EDURANT σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το EDURANT πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το EDURANT δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία C κατά Child-Pugh). Κατά συνέπεια, το EDURANT δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του EDURANT σε παιδιά ηλικίας < 12 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Κύηση

Κατά τη διάρκεια της κύησης παρατηρήθηκαν χαμηλότερες εκθέσεις στη ριλπιβιρίνη, ως εκ τούτου το ιικό φορτίο θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Εναλλακτικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μετάβασης σε άλλο σχήμα ART (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.6, 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το EDURANT πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος, μια φορά την ημέρα, **μαζί με ένα γεύμα** (βλέπε παράγραφο 5.2). Συνιστάται το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο να καταπίνεται ολόκληρο με νερό και να μη μασάται ή να μη θρυμματίζεται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το EDURANT δεν πρέπει να συγχωρηγείται με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς ενδέχεται να επέλθουν σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα (λόγω

της ενζυμικής επαγωγής του CYP3A ή της αύξησης του pH του στομάχου), οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του EDURANT (βλέπε παράγραφο 4.5):

- τα αντισπασμωδικά καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη
- τα αντιμυκοβακτηριδιακά ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη
- αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, όπως ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη, ραμπεπραζόλη
- το συστημικό γλυκοκορτικοειδές δεξαμεθαζόνη, εκτός αν χορηγείται θεραπεία με εφάπαξ δόση
- υπερίκο/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αποτυχία ιολογικής θεραπείας και ανάπτυξη αντοχής

Το EDURANT δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς, με ιστορικό ιολογικής αποτυχίας οποιασδήποτε άλλης αντιρετροϊκής θεραπείας. Ο κατάλογος των συσχετιζόμενων με τη ριλπιβιρίνη μεταλλάξεων που παρουσιάζεται στην παράγραφο 5.1 πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως καθοδήγηση για τη χρήση του EDURANT στον πληθυσμό των ασθενών που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν.

Στη συγκεντρωτική ανάλυση αποτελεσματικότητας κλινικών μελετών Φάσης III σε ενήλικες μέχρι την εβδομάδα 96, οι ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ριλπιβιρίνη με αρχικό ιικό φορτίο > 100.000 αντίγραφα HIV-1 RNA/ml διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο ιολογικής αποτυχίας (18,2% με ριλπιβιρίνη έναντι 7,9% με εφαιβιρένζη) σε σύγκριση με τους ασθενείς με αρχικό ιικό φορτίο ≤ 100.000 αντίγραφα HIV-1 RNA/ml (5,7% με ριλπιβιρίνη έναντι 3,6% με εφαιβιρένζη). Ο μεγαλύτερος κίνδυνος ιολογικής αποτυχίας για τους ασθενείς στο σκέλος της ριλπιβιρίνης παρατηρήθηκε κατά τις πρώτες 48 εβδομάδες αυτών των δοκιμών (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς με αρχικό ιικό φορτίο > 100.000 αντίγραφα HIV-1 RNA/ml, οι οποίοι παρουσίασαν ιολογική αποτυχία, εμφάνισαν υψηλότερο ποσοστό οφειλόμενης στη θεραπεία αντοχής στην κατηγορία των μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI). Αντοχή συσχετιζόμενη με τη λαμβουδίνη/εμτρισιταβίνη παρουσίασαν περισσότεροι από τους ασθενείς με ιολογική αποτυχία της θεραπείας με ριλπιβιρίνη από τους ασθενείς με ιολογική αποτυχία της θεραπείας με εφαιβιρένζη (βλέπε παράγραφο 5.1).

Τα ευρήματα σε εφήβους (ηλικίας από 12 έως κάτω των 18 ετών) στη δοκιμή TMC278-C213 ήταν γενικά σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.1).

Μόνο οι έφηβοι που θεωρείται πιθανό να έχουν καλή συμμόρφωση στην αντιρετροϊκή θεραπεία θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με ριλπιβιρίνη, καθώς η μη βέλτιστη συμμόρφωση μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη αντοχής και την απώλεια μελλοντικών θεραπευτικών επιλογών.

Όπως και με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα, η χρήση της ριλπιβιρίνης πρέπει να κατευθύνεται με γνώμονα τη δοκιμή αντοχής, (βλ. παράγραφο 5.1).

Καρδιαγγειακό σύστημα

Σε υψηλότερες από τις θεραπευτικές δόσεις (75 και 300 mg μία φορά την ημέρα), η ριλπιβιρίνη συσχετίστηκε με επιμήκυνση του διαστήματος QTc στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) (βλ. παραγράφους 4.5, 4.8 και 5.2). Το EDURANT στη συνιστώμενη δόση των 25 mg μια φορά την ημέρα δεν συσχετίζεται με κλινικά σημαντική επίδραση στο QTc. Το EDURANT πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη συγχρόνηση φαρμακευτικών προϊόντων με γνωστό κίνδυνο κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριτιδίου (Torsade de Pointes).

Σύνδρομο ανοσοδιέγερσης

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, με σοβαρή ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος κατά το χρόνο έναρξης της CART, μπορεί να προκύψει φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειπόμενα ευκαιριακά παθογόνα και να προκαλέσει σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των

συμπτωμάτων. Συνήθως, οι αντιδράσεις αυτές παρατηρήθηκαν εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες και/ή εστιακές μυκοβακτηριακές λοιμώξεις και η πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci*. Κάθε φλεγμονώδες σύμπτωμα πρέπει να εκτιμάται και να ξεκινά θεραπεία όταν είναι απαραίτητο.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως νόσος Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Κύηση

Το Edurant θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το δυνητικό όφελος αιτιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο. Χαμηλότερες εκθέσεις στη ριλπιβιρίνη παρατηρήθηκαν κατά την χορήγηση 25 mg ριλπιβιρίνης μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια της κύησης. Στις μελέτες Φάσης III, η χαμηλότερη έκθεση στη ριλπιβιρίνη, παρόμοια με την έκθεση που έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ιολογικής αποτυχίας, ως εκ τούτου το ιικό φορτίο θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλέπε παραγράφους 4.6, 5.1 και 5.2). Εναλλακτικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μετάβασης σε άλλο σχήμα ART.

Σημαντικές πληροφορίες για ορισμένα από τα συστατικά του EDURANT

Το EDURANT περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την έκθεση στη ριλπιβιρίνη

Η ριλπιβιρίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450 (CYP)3A. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν το CYP3A μπορεί να επηρεάσουν την απομάκρυνση της ριλπιβιρίνης (βλέπε παράγραφο 5.2). Η συγχορήγηση της ριλπιβιρίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα, γεγονός που θα μπορούσε να μειώσει τη θεραπευτική δράση της ριλπιβιρίνης.

Η συγχορήγηση της ριλπιβιρίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα.

Η συγχορήγηση της ριλπιβιρίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το pH του στομάχου μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα οι οποίες θα μπορούσαν δυνητικά να μειώσουν τη θεραπευτική δράση του EDURANT.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τη χρήση ριλπιβιρίνης

Η ριλπιβιρίνη σε δόση των 25 mg μία φορά την ημέρα δεν είναι πιθανό να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP.

Η ριλπιβιρίνη αναστέλλει την P-γλυκοπρωτεΐνη *in vitro* (το IC₅₀ είναι 9,2 μM). Σε μία κλινική μελέτη, η ριλπιβιρίνη δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς το ότι η ριλπιβιρίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε άλλα φάρμακα που μεταφέρονται από την P-γλυκοπρωτεΐνη τα οποία είναι πιο ευαίσθητα στην εντερική αναστολή της P-gp, π.χ. ετεξιλική δαβιγατράνη.

Η ριλπιβιρίνη είναι ένας *in vitro* αναστολέας του μεταφορέα MATE-2K με IC₅₀ < 2,7 nM. Οι κλινικές επιπτώσεις του ευρήματος αυτού είναι προς το παρόν άγνωστες.

Αποδεδειγμένες και θεωρητικές αλληλεπιδράσεις με επιλεγμένα αντιρετροϊκά και μη αντιρετροϊκά φάρμακα αναφέρονται στον πίνακα 1.

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ ριλπιβιρίνης και συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων αναφέρονται στον πίνακα 1 (η αύξηση υποδεικνύεται ως "↑", η μείωση ως "↓", η μη μεταβολή ως "↔", δεν εφαρμόζεται ως "NA", το διάστημα εμπιστοσύνης ως "CI").

Πίνακας 1: ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕ ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό τομέα	Γεωμετρική μέση μεταβολή της αλληλεπίδρασης (%)	Συστάσεις που αφορούν στη συγχορήγηση
ΑΝΤΙ-ΛΟΙΜΩΔΗ		
Αντιρετροϊκά		
<i>Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης(NRTI)/Νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (N(t)RTI) του HIV</i>		
Διδανοσίνη*# 400 mg μία φορά την ημέρα	διδανοσίνη AUC ↑ 12% διδανοσίνη C _{min} NA διδανοσίνη C _{max} ↔ ρίλπιβιρίνη AUC ↔ ρίλπιβιρίνη C _{min} ↔ ρίλπιβιρίνη C _{max} ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Η διδανοσίνη πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον δύο ώρες πριν ή τουλάχιστον τέσσερις ώρες μετά τη ριλπιβιρίνη.
Δισοπροξιλική τενοφοβίρη*# 245 mg μία φορά την ημέρα	τενοφοβίρη AUC ↑ 23% τενοφοβίρη C _{min} ↑ 24% τενοφοβίρη C _{max} ↑ 19% ρίλπιβιρίνη AUC ↔ ρίλπιβιρίνη C _{min} ↔ ρίλπιβιρίνη C _{max} ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Άλλοι νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (αβακαβίρη, εμτρισιταμπίνη, λαμβουδίνη, σταβουδίνη και ζιδοβουδίνη)	Δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<i>Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) του HIV</i>		
Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (δελαβιρδίνη, εφραβιρένζη, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη)	Δεν έχει μελετηθεί.	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της ριλπιβιρίνης με άλλους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.
<i>Αναστολείς πρωτεάσης (PIs) για τον HIV - με συγχορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης</i>		
Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη*# 800/100 mg μία φορά την ημέρα	δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C _{min} ↓ 11% δαρουναβίρη C _{max} ↔ ρίλπιβιρίνη AUC ↑ 130% ρίλπιβιρίνη C _{min} ↑ 178% ρίλπιβιρίνη C _{max} ↑ 79% (αναστολή ενζύμων CYP3A)	Η ταυτόχρονη χρήση της ριλπιβιρίνης με ενισχυμένους με ριτοναβίρη PIs προκαλεί αύξηση στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα, αλλά δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (καγάκιο μαλακής γέλης)*# 400/100 mg δύο φορές την ημέρα	λοπιναβίρη AUC ↔ λοπιναβίρη C _{min} ↓ 11% λοπιναβίρη C _{max} ↔ ρίλπιβιρίνη AUC ↑ 52% ρίλπιβιρίνη C _{min} ↑ 74% ρίλπιβιρίνη C _{max} ↑ 29% (αναστολή ενζύμων CYP3A)	
Άλλοι ενισχυμένοι PIs (αταζαναβίρη/ριτοναβίρη, φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη, σακουίναβίρη/ριτοναβίρη, τιπραναβίρη/ριτοναβίρη)	Δεν έχει μελετηθεί.	

<i>Αναστολείς πρωτεάσης (PIs) για τον HIV – χωρίς συγχρόνηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης</i>		
Μη ενισχυμένοι PIs (αταζαναβίρη, φοσαμπρεναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβιρη)	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται αυξημένη έκθεση στην ριλπιβιρίνη. (αναστολή ενζύμων CYP3A)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<i>Ανταγωνιστές υποδοχέων χυμοκίνης CCR5</i>		
Μαραβιρόκη	Δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<i>Αναστολείς Μεταφοράς Αλυσίδας Ιντεγκράσης του HIV</i>		
Ραλτεγκραβίρη*	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 9% ραλτεγκραβίρη C _{min} ↑ 27% ραλτεγκραβίρη C _{max} ↑ 10% ριλπιβιρίνη AUC ↔ ριλπιβιρίνη C _{min} ↔ ριλπιβιρίνη C _{max} ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Άλλοι αντι-υικοί παράγοντες		
Ριμπαβιρίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Σιμπερεβίρη*	σιμπερεβίρη AUC ↔ σιμπερεβίρη C _{min} ↔ σιμπερεβίρη C _{max} ↑ 10% ριλπιβιρίνη AUC ↔ ριλπιβιρίνη C _{min} ↑ 25% ριλπιβιρίνη C _{max} ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ΆΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ		
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαζεπίνη Φαινοβαρβιτάλη Φαινοτοΐνη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα. (επαγωγή ενζύμων CYP3A)	Η ριλπιβιρίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αυτά τα αντιεπιληπτικά καθώς η συγχρόνηση μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης της ριλπιβιρίνης (βλ. παράγραφο 4.3).
ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΖΟΛΩΝ		
Κετοконаζόλη*# 400 mg μία φορά την ημέρα	κετοконаζόλη AUC ↓ 24% κετοконаζόλη C _{min} ↓ 66% κετοконаζόλη C _{max} ↔ (επαγωγή του CYP3A λόγω της υψηλής δόσης της ριμπαβιρίνης στη μελέτη) ριλπιβιρίνη AUC ↑ 49% ριλπιβιρίνη C _{min} ↑ 76% ριλπιβιρίνη C _{max} ↑ 30% (αναστολή των ενζύμων CYP3A)	Στη συνιστώμενη δόση των 25 mg μία φορά την ημέρα δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν η ριλπιβιρίνη συγχρηγείται με κετοконаζόλη.
Φλουконаζόλη Ιτρακοναζόλη Ποσακοναζόλη Βορικοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση του EDURANT με αντιμυκητιασικούς παράγοντες μπορεί να προκαλέσει αύξηση στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα. (αναστολή ενζύμων CYP3A).	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΑ		
<p>Ριφαμπουτίνη* 300 mg μία φορά την ημέρα†.</p> <p>300 mg μία φορά την ημέρα (+ 25 mg ριλπιβιρίνης μία φορά την ημέρα)</p> <p>300 mg μία φορά την ημέρα (+ 50 mg ριλπιβιρίνης μία φορά την ημέρα)</p>	<p>ριφαμπουτίνη AUC ↔ ριφαμπουτίνη C_{min} ↔ ριφαμπουτίνη C_{max} ↔ 25-Ο-δεσακετυλ-ριφαμπουτίνη AUC ↔ 25-Ο-δεσακετυλ-ριφαμπουτίνη C_{min} ↔ 25-Ο-δεσακετυλ-ριφαμπουτίνη C_{max} ↔</p> <p>ριλπιβιρίνη AUC ↓ 42% ριλπιβιρίνη C_{min} ↓ 48% ριλπιβιρίνη C_{max} ↓ 31%</p> <p>ριλπιβιρίνη AUC ↑ 16%* ριλπιβιρίνη C_{min} ↔* ριλπιβιρίνη C_{max} ↑ 43%*</p> <p>* σε σύγκριση με 25 mg ριλπιβιρίνης μία φορά την ημέρα μόνο</p> <p>(επαγωγή ενζύμων CYP3A)</p>	<p>Καθόλη τη συγχορήγηση της ριλπιβιρίνης με τη ριφαμπουτίνη, η δόση της ριλπιβιρίνης πρέπει να αυξηθεί από 25 mg μία φορά την ημέρα σε 50 mg μία φορά την ημέρα. Όταν διακοπεί η συγχορήγηση της ριφαμπουτίνης, η δόση της ριλπιβιρίνης πρέπει να μειωθεί σε 25 mg μία φορά την ημέρα.</p>
<p>Ριφαμπικίνη*# 600 mg μία φορά την ημέρα.</p>	<p>ριφαμπικίνη AUC ↔ ριφαμπικίνη C_{min} NA ριφαμπικίνη C_{max} ↔ 25-δεσακετυλ-ριφαμπικίνη AUC ↓ 9% 25-δεσακετυλ-ριφαμπικίνη C_{min} NA 25-δεσακετυλ-ριφαμπικίνη C_{max} ↔ ριλπιβιρίνη AUC ↓ 80% ριλπιβιρίνη C_{min} ↓ 89% ριλπιβιρίνη C_{max} ↓ 69%</p> <p>(επαγωγή ενζύμων CYP3A).</p>	<p>Η ριλπιβιρίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη καθώς η συγχορήγηση είναι πιθανό να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης της ριλπιβιρίνης (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
<p>Ριφαπεντίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα.</p> <p>(επαγωγή ενζύμων CYP3A).</p>	<p>Η ριλπιβιρίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριφαπεντίνη καθώς η συγχορήγηση είναι πιθανό να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης της ριλπιβιρίνης (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
ΜΑΚΡΟΛΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ		
<p>Κλαριθρομυκίνη Ερυθρομυκίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται αυξημένη έκθεση στην ριλπιβιρίνη.</p> <p>(αναστολή ενζύμων CYP3A).</p>	<p>Όπου είναι δυνατόν, πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές λύσεις, όπως η αζιθρομυκίνη.</p>
ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ		
<p>Δεξαμεθαζόνη (συστημική, εκτός από τη χρήση εφάπαξ δόσεων)</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται δόσοεξαρτώμενες μειώσεις των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα.</p> <p>(επαγωγή ενζύμων CYP3A).</p>	<p>Η ριλπιβιρίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με συστημακή δεξαμεθαζόνη (εκτός αν πρόκειται για εφάπαξ δόση) καθώς η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής επίδρασης της ριλπιβιρίνης (βλ. παράγραφο 4.3). Οι εναλλακτικές λύσεις πρέπει να εξετάζονται, ιδίως για μακροχρόνια χρήση.</p>

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ		
Ομεπραζόλη* [#] 20 mg μία φορά την ημέρα	ομεπραζόλη AUC ↓ 14% ομεπραζόλη C _{min} NA ομεπραζόλη C _{max} ↓ 14% ριλιβιρίνη AUC ↓ 40% ριλιβιρίνη C _{min} ↓ 33% ριλιβιρίνη C _{max} ↓ 40% (μειωμένη απορρόφηση λόγω της αύξησης του pH του στομάχου)	Η ριλιβιρίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων καθώς η συγχορήγηση είναι πιθανό να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής επίδρασης της ριλιβιρίνης (βλ. παράγραφο 4.3).
Λανσοπραζόλη Ραμπεπραζόλη Παντοπραζόλη Εσομεπραζόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων ριλιβιρίνης στο πλάσμα. (μειωμένη απορρόφηση λόγω της αύξησης του pH του στομάχου)	
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ-H₂		
Φαμοτιδίνη* [#] 40 mg εφάπαξ δόση λαμβανόμενης 12 ώρες πριν τη ριλιβιρίνη	ριλιβιρίνη AUC ↓ 9% ριλιβιρίνη C _{min} NA ριλιβιρίνη C _{max} ↔	Ο συνδυασμός της ριλιβιρίνης και των ανταγωνιστών υποδοχέων-H ₂ πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο ανταγωνιστές υποδοχέων H ₂ , που μπορούν να χορηγηθούν μία φορά την ημέρα. Πρέπει να χρησιμοποιείται αυστηρό πρόγραμμα δοσολογίας με λήψη των ανταγωνιστών υποδοχέων H ₂ , τουλάχιστον 12 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη χρήση της ριλιβιρίνης.
Φαμοτιδίνη* [#] 40 mg εφάπαξ δόση λαμβανόμενης 2 ώρες πριν τη ριλιβιρίνη	ριλιβιρίνη AUC ↓ 76% ριλιβιρίνη C _{min} NA ριλιβιρίνη C _{max} ↓ 85% (μειωμένη απορρόφηση λόγω της αύξησης του pH του στομάχου)	
Φαμοτιδίνη* [#] 40 mg εφάπαξ δόση λαμβανόμενη 4 ώρες μετά τη ριλιβιρίνη	ριλιβιρίνη AUC ↑ 13% ριλιβιρίνη C _{min} NA ριλιβιρίνη C _{max} ↑ 21%	
Σιμετιδίνη Νιζατιδίνη Ρανιτιδίνη	Δεν έχει μελετηθεί. (μειωμένη απορρόφηση λόγω της αύξησης του pH του στομάχου)	
ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ		
Αντιόξινα (π.χ. υδροξείδιο αλουμινίου ή μαγνησίου, ανθρακικό ασβέστιο)	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων ριλιβιρίνης στο πλάσμα. (μειωμένη απορρόφηση λόγω της αύξησης του pH του στομάχου)	Ο συνδυασμός της ριλιβιρίνης και των αντιόξινων πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή. Τα αντιόξινα πρέπει να χορηγούνται είτε τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά από τη ριλιβιρίνη.
ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ		
Μεθαδόνη* 60-100 mg μία φορά την ημέρα, εξαιρουμένη δόση	R(-) μεθαδόνη AUC ↓ 16% R(-) μεθαδόνη C _{min} ↓ 22% R(-) μεθαδόνη C _{max} ↓ 14% ριλιβιρίνη AUC ↔ * ριλιβιρίνη C _{min} ↔ * ριλιβιρίνη C _{max} ↔ * * βάσει ιστορικού ελέγχου	Δεν απαιτούνται προσαρμογές δόσης κατά την έναρξη της συγχορήγησης μεθαδόνης με τη ριλιβιρίνη. Ωστόσο, συνιστάται η κλινική παρακολούθηση καθώς η θεραπεία συντήρησης με μεθαδόνη μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί σε ορισμένους ασθενείς.
ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ		
Διγοξίνη*	διγοξίνη AUC ↔ διγοξίνη C _{min} NA διγοξίνη C _{max} ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
Ετεξιλική δαβιγατράνη	Δεν έχει μελετηθεί. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για αυξήσεις των συγκεντρώσεων της δαβιγατράνης στο πλάσμα. (αναστολή της P-gr του εντέρου)	Ο συνδυασμός της ριλπιβιρίνης και της ετεξιλικής δαβιγατράνης πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.
ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ		
Μετφορμίνη* 850 mg εφάπαξ δόση	μετφορμίνη AUC ↔ μετφορμίνη C _{min} NA μετφορμίνη C _{max} ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
Βαλσαμόχορτο (<i>Hypericum perforatum</i>)	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένονται σημαντικές μειώσεις των συγκεντρώσεων ριλπιβιρίνης στο πλάσμα. (επαγωγή ενζύμων CYP3A).	Η ριλπιβιρίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βαλσαμόχορτο καθώς η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης της ριλπιβιρίνης (βλ. παράγραφο 4.3).
ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ		
Παρακεταμόλη*# 500 mg εφάπαξ δόση	παρακεταμόλη AUC ↔ παρακεταμόλη C _{min} NA παρακεταμόλη C _{max} ↔ ριλπιβιρίνη AUC ↔ ριλπιβιρίνη C _{min} ↑ 26% ριλπιβιρίνη C _{max} ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ		
Αιθινυλοιστραδιόλη* 0,035 mg μία φορά την ημέρα Νορεθινδρόνη* 1 mg μία φορά την ημέρα	αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↔ αιθινυλοιστραδιόλη C _{min} ↔ αιθινυλοιστραδιόλη C _{max} ↑ 17% νορεθινδρόνη AUC ↔ νορεθινδρόνη C _{min} ↔ νορεθινδρόνη C _{max} ↔ ριλπιβιρίνη AUC ↔* ριλπιβιρίνη C _{min} ↔* ριλπιβιρίνη C _{max} ↔* * βάσει ιστορικού ελέγχου	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ ΗΜG CO-A		
Ατορβαστατίνη*# 40 mg μία φορά την ημέρα	ατορβαστατίνη AUC ↔ ατορβαστατίνη C _{min} ↓ 15% ατορβαστατίνη C _{max} ↑ 35% ριλπιβιρίνη AUC ↔ ριλπιβιρίνη C _{min} ↔ ριλπιβιρίνη C _{max} ↓ 9%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE-5)		
Σιλντεναφίλη*# 50 mg εφάπαξ δόση	σιλντεναφίλη AUC ↔ σιλντεναφίλη C _{min} NA σιλντεναφίλη C _{max} ↔ ριλπιβιρίνη AUC ↔ ριλπιβιρίνη C _{min} ↔ ριλπιβιρίνη C _{max} ↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Βαρδεναφίλη Ταδαλαφίλη	Δεν έχει μελετηθεί.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

* Η αλληλεπίδραση μεταξύ της ριλπιβιρίνης και του φαρμακευτικού προϊόντος αξιολογήθηκε σε μία κλινική μελέτη. Όλες οι άλλες αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου που εμφανίζονται έχουν προβλεφθεί.

Αυτή η μελέτη αλληλεπίδρασης έχει διεξαχθεί με μια δόση μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη για τη ριλπιβιρίνη εκτιμώντας τη μέγιστη επίδραση στο συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν. Η σύσταση δοσολογίας ισχύει για τη συνιστώμενη δόση της ριλπιβιρίνης των 25 mg μία φορά την ημέρα.

† Αυτή η μελέτη αλληλεπίδρασης έχει πραγματοποιηθεί με μία δόση υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση για τη ριλπιβιρίνη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επιμηκύνουν το διάστημα QT

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες διαθέσιμες σχετικά με τη δυναμική φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ της ριλιβιρίνης και των φαρμακευτικών προϊόντων που επιμηκύνουν το διάστημα QTc (διορθωμένο QT) του ΗΚΓ. Σε μία μελέτη με υγιή άτομα, αποδείχθηκε ότι υπερθεραπευτικές δόσεις ριλιβιρίνης (75 mg μία φορά την ημέρα και 300 mg μία φορά την ημέρα) παρατείνουν το διάστημα QTc του ΗΚΓ (βλέπε παράγραφο 5.1). Το EDURANT πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχωρηγείται με ένα φαρμακευτικό προϊόν με γνωστό κίνδυνο κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Από έναν μέτριο αριθμό δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (μεταξύ 300-1000 εκβάσεων κύησης) δεν καταδεικνύεται δυσπλασική ή εμβρυϊκή/νεογνική τοξικότητα από τη ριλιβιρίνη (βλέπε παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2). Κατά τη διάρκεια της κύησης παρατηρήθηκαν χαμηλότερες εκθέσεις στη ριλιβιρίνη, ως εκ τούτου το υκό φορτίο θα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το ενδεχόμενο χρήσης της ριλιβιρίνης κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να εξετάζεται, εφόσον είναι απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ριλιβιρίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ριλιβιρίνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων. Εξαιτίας της πιθανότητας ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε βρέφη που θηλάζουν, οι μητέρες πρέπει να καθοδηγούνται να μη θηλάζουν αν παίρνουν ριλιβιρίνη.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, συνιστάται οι γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση της ριλιβιρίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν σχετικές επιδράσεις στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το EDURANT δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς που παίρνουν το EDURANT έχουν αναφερθεί κόπωση, ζάλη και υπνηλία και πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την αξιολόγηση της ικανότητας του ασθενούς να οδηγεί και να χειρίζεται μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης (1.368 ασθενείς στις Φάσης III ελεγχόμενες δοκιμές TMC278-C209 (ECHO) και TMC278-C215 (THRIVE)), το 55,7% των συμμετεχόντων εμφάνισαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παράγραφο 5.1). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) ($\geq 2\%$) που ήταν τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας ήταν κατάθλιψη (4,1%), κεφαλαλγία (3,5%), αϋπνία (3,5%), εξάνθημα (2,3%) και κοιλιακό άλγος (2,0%). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία αναφέρθηκαν σε 7 (1,0%) ασθενείς που λάμβαναν ριλιβιρίνη. Η μέση διάρκεια της έκθεσης των ασθενών στο σκέλος της ριλιβιρίνης και το σκέλος της εφαβιρένζης ήταν 104,3 και 104,1 εβδομάδες, αντίστοιχα. Οι

περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) εμφανίστηκαν εντός των πρώτων 48 εβδομάδων της θεραπείας.

Οι επιλεγμένες κλινικοεργαστηριακές ανωμαλίες (βαθμού 3 ή βαθμού 4) που εμφανίστηκαν κατά τη θεραπεία, οι οποίες θεωρήθηκαν ΑΕ, και αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με EDURANT ήταν αυξημένη παγκρεατική αμυλάση (3,8%), αυξημένη AST (2,3%), αυξημένη ALT (1,6%), αυξημένη LDL χοληστερόλη (σε κατάσταση νηστείας, 1,5%), μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων (1,2%), αυξημένη λιπάση (0,9%), αυξημένη χολερυθρίνη (0,7%), αυξημένα τριγλυκερίδια (σε κατάσταση νηστείας, 0,6%), μειωμένη αιμοσφαιρίνη (0,1%), μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (0,1%) και αυξημένη ολική χοληστερόλη (σε κατάσταση νηστείας, 0,1%).

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ΑΕ που αναφέρθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριλπιβιρίνη συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Οι ΑΕ παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC) και συχνότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνή ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ΑΕ παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας συχνότητας.

Πίνακας 2: ΑΕ που αναφέρθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν με λοίμωξη HIV-1 οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Ριλπιβιρίνη (συγκεντρωτικά δεδομένα από την ανάλυση της εβδομάδας 96 των δοκιμών Φάσης III ECHO και THRIVE) N = 686		
Κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC)	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες (Ριλπιβιρίνη + BR)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	συχνές	μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένη αιμοσφαιρίνη μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	όχι συχνές	σύνδρομο ανοσοδιέγερσης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	πολύ συχνές	αυξημένη ολική χοληστερόλη (νηστείας) αυξημένη LDL χοληστερόλη (νηστείας)
	συχνές	μειωμένη όρεξη αυξημένα τριγλυκερίδια (νηστείας)
Ψυχιατρικές διαταραχές	πολύ συχνές	αϋπνία
	συχνές	ανώμαλα όνειρα κατάθλιψη διαταραχές ύπνου καταθλιπτική διάθεση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	πολύ συχνές	κεφαλαλγία ζάλη
	συχνές	υπνηλία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	πολύ συχνές	ναυτία αυξημένη παγκρεατική αμυλάση
	συχνές	κοιλιακό άλγος έμετος αυξημένη λιπάση κοιλιακή δυσφορία ξηροστομία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	πολύ συχνές	αυξημένες τρανσαμινάσες
	συχνές	αυξημένη χολερυθρίνη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συχνές	εξάνθημα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	συχνές	κόπωση

BR = αγωγή υποβάθρου
N = αριθμός ατόμων

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Στο σκέλος της ριλιβιρίνης στην ανάλυση της εβδομάδας 96 των δοκιμών Φάσης III ECHO και THRIVE, η μέση μεταβολή της ολικής χοληστερόλης από την αρχική τιμή (νηστεία) ήταν 5 mg/dl, της χοληστερόλης HDL (νηστεία) 4 mg/dl, της χοληστερόλης LDL (νηστεία) 1 mg/dl και των τριγλυκεριδίων (νηστεία) -7 mg/dl.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύνδρομο ανοσοδιέγερσης

Σε προσβεβλημένους με HIV ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της συνδυαστικής αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μπορεί να παρουσιαστεί μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας από 12 έως κάτω των 18 ετών)

Η αξιολόγηση ασφαλείας βασίζεται στην ανάλυση της εβδομάδας 48 μιας μονού σκέλους, ανοικτού σχεδιασμού, μελέτης Φάσης II, της TMC278-C213, στην οποία 36 έφηβοι ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν και ζύγιζαν τουλάχιστον 32 kg έλαβαν ριλιβιρίνη (25 mg μία φορά την ημέρα) σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 5.1). Η μέση διάρκεια έκθεσης των ασθενών ήταν 63,5 εβδομάδες. Δεν υπήρξαν ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας ΑΕ. Δεν εντοπίστηκαν νέες ΑΕ σε σύγκριση με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

Οι περισσότερες ΑΕ ήταν βαθμού 1 ή 2. Οι πιο συχνές ΑΕ (όλων των βαθμών, μεγαλύτερες από ή ίσες με 10%) ήταν η κεφαλαλγία (19,4%), η κατάθλιψη (19,4%), η υπνηλία (13,9%) και η ναυτία (11,1%). Δεν αναφέρθηκαν διαταραχές των εργαστηριακών τιμών βαθμού 3-4 για το AST/ALT ή βαθμού 3-4 ΑΕ λόγω αύξησης των τρανσαμινασών.

Δεν ανέκυψαν νέες ανησυχίες ως προς την ασφάλεια στην ανάλυση της Εβδομάδας 240 της δοκιμής TMC278-C213 σε εφήβους

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριλιβιρίνης σε παιδιά ηλικίας < 12 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β και/ή της ηπατίτιδας C

Σε ασθενείς με ταυτόχρονη μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή C που παίρνουν ριλιβιρίνη, η συχνότητα εμφάνισης αύξησης των ηπατικών ενζύμων ήταν υψηλότερη απ' ό,τι σε ασθενείς που παίρνουν ριλιβιρίνη και δεν ήταν συν-προσβεβλημένοι. Αυτή η παρατήρηση ήταν ίδια στο σκέλος της εφαιβιρένης. Η φαρμακοκινητική έκθεση της ριλιβιρίνης σε ασθενείς με ταυτόχρονη μόλυνση ήταν συγκρίσιμη με εκείνη σε ασθενείς χωρίς ταυτόχρονη μόλυνση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία με EDURANT. Η εμπειρία σε υπερδοσολογία ανθρώπων με ριλπιβιρίνη είναι περιορισμένη. Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας ενδέχεται να περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ναυτία, ζάλη και/ή ανώμαλα όνειρα. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με ριλπιβιρίνη αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα που περιλαμβάνουν την παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και ΗΚΓ (διάστημα QT), καθώς και την παρατήρηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Περαιτέρω διαχείριση πρέπει να γίνεται όπως υποδεικνύεται κλινικά ή όπως συνιστάται από το εθνικό κέντρο δηλητηριάσεων, όπου υπάρχει. Δεδομένου ότι η ριλπιβιρίνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να οδηγήσει σε σημαντική απομάκρυνση της δραστικής ουσίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ικό για συστηματική χρήση, μη-νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC: J05AG05.

Μηχανισμός δράσης

Η ριλπιβιρίνη είναι διαρυλπυριμιδινικός μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης του HIV-1. Η δράση της ριλπιβιρίνης διαμεσολαβείται από μη ανταγωνιστική αναστολή της ανάστροφης μεταγραφάσης του HIV-1. Η ριλπιβιρίνη δεν αναστέλλει τις ανθρώπινες κυτταρικές DNA πολυμεράσες α , β και γ .

Αντι-ική δράση *in vitro*

Η ριλπιβιρίνη παρουσίασε δράση έναντι εργαστηριακών στελεχών της αγρίου τύπου HIV-1 σε οξεία λοίμωξη T-κυτταρικής σειράς με διάμεση τιμή EC_{50} HIV-1/ΠΙΒ 0,73 nM (0,27 ng/ml). Παρότι η ριλπιβιρίνη παρουσίασε περιορισμένη *in vitro* δραστηριότητα κατά του HIV-2, με τιμές EC_{50} που κυμαίνονται από 2.510 έως 10.830 nM (920 έως 3.970 ng/ml), η θεραπεία της λοίμωξης HIV-2 με ριλπιβιρίνη δεν συνιστάται απουσία κλινικών δεδομένων.

Η ριλπιβιρίνη παρουσίασε επίσης αντι-ική δράση έναντι ενός ευρέος πάνελ της ομάδας M HIV-1 (υπότυπος A, B, C, D, F, G, H) πρωτογενώς απομονωμένων στελεχών με τιμές EC_{50} που κυμαίνονται από 0,07 έως 1,01 nM (0,03 έως 0,37 ng/ml) και της ομάδας O πρωτογενώς απομονωμένων στελεχών με τιμές EC_{50} που κυμαίνονται από 2,88 έως 8,45 nM (1,06 έως 3,10 ng/ml).

Αντοχή

Σε κυτταροκαλλιέργεια

Τα ανθεκτικά στη ριλπιβιρίνη στελέχη επελέγησαν σε κυτταροκαλλιέργεια αρχίζοντας από αγρίου τύπου HIV-1 διαφορετικών προελεύσεων και υποτύπων καθώς και HIV-1 ανθεκτικό στους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης. Οι συχνότερα παρατηρούμενες συσχετιζόμενες με αντοχή μεταλλάξεις, που προέκυψαν περιελάμβαναν τις L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C και M230I.

Η αντοχή στη ριλπιβιρίνη προσδιορίστηκε σαν μία σχετική μεταβολή της τιμής EC_{50} (FC) επί του βιολογικού σημείου περικοπής (BCO) της μελέτης.

Σε ενήλικα άτομα που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν

Για την ανάλυση της αντοχής, χρησιμοποιήθηκε ένας ευρύτερος ορισμός της ιολογικής αποτυχίας σε σχέση με την πρωτογενή ανάλυση αποτελεσματικότητας. Στη συγκεντρωτική ανάλυση αντοχής της εβδομάδας 48 από τις δοκιμές Φάσης III, 62 (επί συνόλου 72) ιολογικές αποτυχίες στο σκέλος της ριλπιβιρίνης παρουσίασαν δεδομένα αντοχής στην έναρξη και κατά την αποτυχία. Στην ανάλυση

αυτή, οι συσχετιζόμενες με αντοχή μεταλλάξεις (RAM), που σχετίζονται με την αντοχή σε μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης που αναπτύχθηκαν σε τουλάχιστον 2 ιολογικές αποτυχίες της ριλπιβιρίνης ήταν οι εξής: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y και F227C. Στις δοκιμές, η παρουσία των μεταλλάξεων V90I και V189I κατά την έναρξη, δεν επηρέασε την απόκριση. Η υποκατάσταση E138K ανέκυψε συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριλπιβιρίνη, συχνά σε συνδυασμό με την υποκατάσταση M184I. Στην ανάλυση της εβδομάδας 48, 31 από τις 62 ιολογικές αποτυχίες της ριλπιβιρίνης είχαν ταυτόχρονα RAM σε μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης και σε νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης. Οι 17 από αυτές τις 31 είχαν το συνδυασμό των E138K και M184I. Οι πιο συχνές μεταλλάξεις ήταν οι ίδιες στις αναλύσεις της εβδομάδας 48 και της εβδομάδας 96.

Στη συγκεντρωτική ανάλυση της εβδομάδας 96 για την αντοχή, χαμηλότερα ποσοστά ιολογικής αποτυχίας παρατηρήθηκαν στο δεύτερο διάστημα των 48 εβδομάδων σε σχέση με τις πρώτες 48 εβδομάδες θεραπείας. Από την ανάλυση της εβδομάδας 48 έως την εβδομάδα 96, 24 (3,5%) και 14 (2,1%) επιπρόσθετες ιολογικές αποτυχίες συνέβησαν στο σκέλος της ριλπιβιρίνης και της εφαιβιρένζης, αντίστοιχα. Από αυτές τις ιολογικές αποτυχίες, οι 9 από τις 24 και οι 4 από τις 14 ήταν σε ασθενείς με αρχικό ιικό φορτίο < 100.000 αντίγραφα/ml, αντίστοιχα.

Σε εφήβους συμμετέχοντες που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν

Στην ανάλυση της αντοχής της εβδομάδας 240 της δοκιμής TMC278-C213, παρατηρήθηκαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή (RAM) στη ριλπιβιρίνη στο 46,7% (7/15) των συμμετεχόντων με ιολογική αποτυχία και γονοτυπικά δεδομένα μετά την έναρξη της μελέτης. Όλοι οι συμμετέχοντες με RAM στη ριλπιβιρίνη είχαν επίσης τουλάχιστον 1 εμφανιζόμενη κατά τη θεραπεία RAM σε NRTI στο τελευταίο χρονικό σημείο μετά την έναρξη της μελέτης με γονοτυπικά δεδομένα.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα *in vitro* και *in vivo* δεδομένα σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, οι ακόλουθες συσχετιζόμενες με αντοχή μεταλλάξεις, όταν συμβαίνουν κατά την έναρξη, είναι πιθανόν να επηρεάζουν τη δραστηριότητα της ριλπιβιρίνης: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, και M230L. Αυτές οι συσχετιζόμενες με την αντοχή στη ριλπιβιρίνη μεταλλάξεις, πρέπει να κατευθύνουν τη χρήση του EDURANT μόνο σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν. Αυτές οι συσχετιζόμενες με την αντοχή μεταλλάξεις προκύπτουν από *in vivo* δεδομένα, που αφορούν μόνο ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και, επομένως, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν προκειμένου να προβλεφθεί η δράση της ριλπιβιρίνης σε ασθενείς με ιολογική αποτυχία σε σχήμα που περιείχε αντιρετροϊκό παράγοντα.

Όπως και με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα, η δοκιμή αντοχής πρέπει να καθοδηγεί τη χρήση του EDURANT.

Διασταυρούμενη αντοχή

Ιός κατευθυνόμενα μεταλλαγμένος ως προς τους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης

Σε μια ομάδα 67 ανασυνδυασμένων κλινικά απομονωμένων στελεχών HIV-1 με μία συσχετιζόμενη με αντοχή μετάλλαξη σε θέσεις ανάστροφης μεταγραφάσης που σχετίζονται με την αντοχή σε μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, συμπεριλαμβανομένων και των πιο συχνά απαντώμενων K103N και Y181C, η ριλπιβιρίνη παρουσίασε αντι-ική δράση έναντι των 64 (96%) από αυτά τα στελέχη. Οι συσχετιζόμενες με την αντοχή μεταλλάξεις ενός αμινοξέος που συνδέονται με την απώλεια ευαισθησίας στη ριλπιβιρίνη ήταν: K101P, Y181I και Y181V. Η υποκατάσταση K103N δεν οδήγησε σε μειωμένη ανταπόκριση στη ριλπιβιρίνη από μόνη της, αλλά ο συνδυασμός K103N και L100I οδήγησε σε 7πλάσια μείωση στην ανταπόκριση στη ριλπιβιρίνη.

Ανασυνδυασμένα κλινικά απομονωμένα στελέχη

Η ριλπιβιρίνη διατήρησε την ευαισθησία της ($FC \leq BCO$) έναντι του 62% των 4.786 HIV-1 ανασυνδυασμένων κλινικά απομονωμένων στελεχών που είναι ανθεκτικά στην εφαιβιρένζη και/ή τη νεβιραπίνη.

Ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν με λοίμωξη HIV-1

Στη συγκεντρωτική ανάλυση της εβδομάδας 96 για την αντοχή στις δοκιμές Φάσης III (ECHO και THRIVE), 42 από τα 86 άτομα με ιολογική αποτυχία με τη ριλπιβιρίνη παρουσίασαν σχετιζόμενη με τη θεραπεία αντοχή στη ριλπιβιρίνη (γονοτυπική ανάλυση). Σε αυτούς τους ασθενείς, η φαινοτυπική διασταυρούμενη αντοχή σε άλλους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης σημειώθηκε ως εξής: ετραβιρίνη 32/42, εφαβιρένζη 30/42 και νεβιραπίνη 16/42. Σε ασθενείς με αρχικό ιικό φορτίο ≤ 100.000 αντίγραφα/ml, 9 από τους 27 ασθενείς με ιολογική αποτυχία με τη ριλπιβιρίνη παρουσίασαν σχετιζόμενη με τη θεραπεία αντοχή στη ριλπιβιρίνη (γονοτυπική ανάλυση), με την ακόλουθη συχνότητα φαινοτυπικής διασταυρούμενης αντοχής: ετραβιρίνη 4/9, εφαβιρένζη 3/9, και νεβιραπίνη 1/9.

Επιδράσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Η επίδραση της ριλπιβιρίνης με τη συνιστώμενη δόση των 25 mg μία φορά την ημέρα στο διάστημα QTcF αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, με εικονικό φάρμακο και ενεργά (μοξιφλοξασίνη 400 mg μία φορά την ημέρα) ελεγχόμενη διασταυρούμενη μελέτη σε 60 υγιείς ενήλικες, με 13 μετρήσεις κατά τη διάρκεια 24 ωρών σε σταθερή κατάσταση. Το EDURANT στη συνιστώμενη δόση των 25 mg μία φορά την ημέρα δεν συνδέεται με κλινικά σχετική επίδραση στο QTc.

Όταν μελετήθηκαν υπερθεραπευτικές δόσεις 75 mg μία φορά την ημέρα και 300 mg μία φορά την ημέρα της ριλπιβιρίνης σε υγιείς ενήλικες, οι μέγιστες μέσες χρονο-συνδεδεμένες διαφορές (95% ανώτερου ορίου εμπιστοσύνης) στο διάστημα QTcF από το εικονικό φάρμακο κατόπιν διόρθωσης αρχικών τιμών ήταν 10,7 (15,3) και 23,3 (28,4) ms, αντίστοιχα. Η χορήγηση της ριλπιβιρίνης 75 mg μία φορά την ημέρα και 300 mg μία φορά την ημέρα σε σταθερή κατάσταση είχε ως αποτέλεσμα ένα μέσο C_{max} περίπου 2,6 φορές και 6,7 φορές, αντίστοιχα, υψηλότερο από το μέσο C_{max} σταθερής κατάστασης που παρατηρήθηκε με τη συνιστώμενη δόση της ριλπιβιρίνης, 25 mg μία φορά την ημέρα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν με λοίμωξη HIV-1

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας της ριλπιβιρίνης βασίζονται σε ανάλυση δεδομένων 96 εβδομάδων από 2 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ενεργά ελεγχόμενες, δοκιμές Φάσης III TMC278-C209 (ECHO) και TMC278-C215 (THRIVE). Οι δοκιμές ήταν πανομοιότυπου σχεδιασμού, με εξαίρεση την αγωγή υποβάθρου (BR). Στην ανάλυση της αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 96, το ποσοστό απόκρισης [επιβεβαιωμένο μη ανιχνευμένο ιικό φορτίο (< 50 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml)] αξιολογήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν ριλπιβιρίνη 25 mg μία φορά την ημέρα πέραν της BR έναντι ασθενών που λάμβαναν εφαβιρένζη 600 mg μία φορά την ημέρα πέραν της BR. Παρόμοια αποτελεσματικότητα της ριλπιβιρίνης παρατηρήθηκε σε κάθε δοκιμή αναδεικνύοντας μη-κατωτερότητα ως προς την εφαβιρένζη.

Συμμετείχαν ασθενείς που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν με λοίμωξη HIV-1 οι οποίοι είχαν ≥ 5.000 αντίγραφα HIV-1 RNA/ml στο πλάσμα και εξετάστηκαν για ευαισθησία σε νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης και για την απουσία συγκεκριμένων συσχετιζόμενων με αντοχή μεταλλάξεων μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης. Στην ECHO, η BR ορίστηκε στους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη συν εμτρισιταμίνη. Στη THRIVE, η BR αποτελείται από 2 επιλεγμένους από τον ερευνητή νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης: φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη συν εμτρισιταμίνη ή ζιδοβουδίνη συν λαμβουδίνη ή αβακαβίρη συν λαμβουδίνη. Στην ECHO, η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε εξετάζοντας το ιικό φορτίο. Στη THRIVE, η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε εξετάζοντας το ιικό φορτίο και μέσω BR νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Αυτή η ανάλυση περιελάμβανε 690 ασθενείς στην ECHO και 678 ασθενείς στη THRIVE οι οποίοι είχαν συμπληρώσει 96 εβδομάδες θεραπείας ή διέκοψαν νωρίτερα.

Στη συγκεντρωτική ανάλυση για την ECHO και τη THRIVE, τα δημογραφικά και τα αρχικά χαρακτηριστικά ισοκατανεμήθηκαν μεταξύ του σκέλους της ριλπιβιρίνης και του σκέλους της εφαβιρένζης. Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει επιλεγμένα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών στα σκέλη της ριλπιβιρίνης και της εφαβιρένζης.

Πίνακας 3: Αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου των ενήλικων ατόμων που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν με λοίμωξη HIV-1 στις δοκιμές ECHO και THRIVE (συγκεντρωτική ανάλυση)		
	Συγκεντρωτικά δεδομένα από τις δοκιμές ECHO και THRIVE	
	Ριλπιβιρίνη + BR N = 686	Εφαβιρένζη + BR N = 682
Χαρακτηριστικά ασθένειας κατά την έναρξη		
Διάμεση αρχική τιμή HIV-1 RNA στο πλάσμα (εύρος), log ₁₀ αντίγραφα/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Η διάμεση αρχική τιμή CD4+ αριθμός κυττάρων (εύρος), x 10 ⁶ κύτταρα/l	249 (1-888)	260 (1-1.137)
Ποσοστό ατόμων με: ταυτόχρονη λοίμωξη με ιό ηπατίτιδας B/C	7,3%	9,5%
Ποσοστό ασθενών με τα ακόλουθα γενικά σχήματα:		
φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη συν εμτρισιταμπίνη	80,2%	80,1%
ζιδοβουδίνη συν λαμβουδίνη	14,7%	15,1%
αβακαβίρη συν λαμβουδίνη	5,1%	4,8%

BR = αγωγή υποβάθρου

Ο πίνακας 4 παρακάτω παρουσιάζει τα αποτελέσματα της εβδομάδας 48 και την ανάλυση για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 96 για ασθενείς που έλαβαν ριλπιβιρίνη και ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εφαβιρένζη από συγκεντρωτικά στοιχεία των δοκιμών ECHO και THRIVE. Ο βαθμός ανταπόκρισης (επιβεβαιωμένο μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο < 50 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml) την εβδομάδα 96 ήταν συγκρίσιμος στο σκέλος της ριλπιβιρίνης και στο σκέλος της εφαβιρένζης. Η επίπτωση της ιολογικής αποτυχίας ήταν υψηλότερη στο σκέλος της ριλπιβιρίνης σε σύγκριση με το σκέλος της εφαβιρένζης την εβδομάδα 96, ωστόσο οι περισσότερες ιολογικές αποτυχίες συνέβησαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 εβδομάδων της θεραπείας. Οι διακοπές της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν περισσότερες στο σκέλος της εφαβιρένζης την εβδομάδα 96 σε σύγκριση με το σκέλος της ριλπιβιρίνης. Οι περισσότερες από αυτές τις διακοπές συνέβησαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 εβδομάδων της θεραπείας.

Πίνακας 4: Ιολογική έκβαση σε ενήλικα άτομα στις δοκιμές ECHO και THRIVE (συγκεντρωτικά δεδομένα στην ανάλυση της εβδομάδας 48 (κύρια) και της εβδομάδας 96, Χρόνος Πρόθεσης για Θεραπεία-Χρόνος έως την Απώλεια Ιολογικής Απόκρισης*)						
	Έκβαση στην ανάλυση της εβδομάδας 48			Έκβαση στην ανάλυση της εβδομάδας 96		
	Ριλπιβιρίνη + BR N = 686	Εφαβιρένζη + BR N = 682	Παρατηρούμενη διαφορά (95% CI)[±]	Ριλπιβιρίνη + BR N = 686	Εφαβιρένζη + BR N = 682	Παρατηρούμενη διαφορά (95% CI)[±]
Ανταπόκριση (επιβεβαιωμένη < 50 HIV-1 RNA αντίγραφα/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)
Μη ανταπόκριση						
Ιολογική αποτυχία [†]						
Συνολικά	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	ND	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	ND
≤ 100.000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	ND	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	ND
> 100.000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	ND	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	ND

Θάνατος	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	ND	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	ND
Διακοπή θεραπείας λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος (ΑΣ)	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	ND	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	ND
Διακοπή θεραπείας λόγω αιτίας μη-ΑΣ [¶]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND
Ανταπόκριση ανά υποκατηγορία						
Με βάση την αγωγή υποβάθρου με NRTI						
Τενοφοβίρη/ εμτρισιταμίνη	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)
Ζιδοβουδίνη/ λαμβουδίνη	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)
Αβακαβίρη/ λαμβουδίνη	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)
Με βάση το αρχικό ιικό φορτίο (αντίγραφα/ml)						
≤ 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)
Με βάση τον αρχικό αριθμό CD4 (x 10⁶ κύτταρα/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)

BR=αγωγή υποβάθρου, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, N = αριθμός ατόμων ανά ομάδα θεραπείας, ND = δεν καθορίστηκε.

* Χρόνος πρόθεσης για θεραπεία (intent-to-treat) έως την απώλεια ιολογικής απόκρισης.

± Με βάση κανονική προσέγγιση.

§ Τα άτομα παρουσίασαν ιολογική απόκριση (δύο συνεχόμενα ικά φορτία < 50 αντίγραφα/ml) και τη διατήρησαν έως και την εβδομάδα 48/96.

Προβλεπόμενη διαφορά των ποσοστών ανταπόκρισης (95% CI) για την ανάλυση της εβδομάδας 48: 1,6% (-2,2%, 5,3%) και για την ανάλυση της εβδομάδας 96: -0,4% (-4,6%, 3,8%), και οι δύο τιμές-p < 0,0001 (μη-κατωτερότητα σε περιθώριο 12%) από το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων στρωματοποίησης και της μελέτης.

† Ιολογική αποτυχία στη συγκεντρωτική ανάλυση αποτελεσματικότητας: περιλαμβάνονται ασθενείς με υποτροπή (επιβεβαιωμένο ιικό φορτίο ≥ 50 αντίγραφα/ml μετά την ανταπόκρισή τους στη θεραπεία) ή στους οποίους ποτέ δεν επετεύχθη καταστολή του ιού (δεν υπήρξε επιβεβαίωση για ιικό φορτίο < 50 αντίγραφα/ml, είτε με συνεχή θεραπεία ή η θεραπεία διεκόπη λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας).

¶ π.χ. αδυναμία συνέχειας, μη-συμμόρφωση, απόσυρση συγκατάθεσης.

Την εβδομάδα 96, η μέση μεταβολή από την αρχική τιμή του αριθμού των κυττάρων CD4+ ήταν +228 x 10⁶ κύτταρα/l στο σκέλος της ριλπιβιρίνης και +219 x 10⁶ κύτταρα/l στο σκέλος της εφαιβιρένζης στη συγκεντρωτική ανάλυση των δοκιμών ECHO και THRIVE [εκτιμώμενη διαφορά στη θεραπεία (95% CI): 11,3 (-6,8, 29,4)].

Από τη συγκεντρωτική ανάλυση της εβδομάδας 96 για την ανοχή, το αποτέλεσμα της ανοχής για τους ασθενείς με καθορισμένη από το πρωτόκολλο ιολογική αποτυχία και με συνδυασμένους γονότυπους (στην έναρξη και κατά την αποτυχία) παρουσιάζεται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5: Αποτέλεσμα αντοχής ανά σχήμα υποβάθρου NRTI που χρησιμοποιήθηκε (συγκεντρωτικά δεδομένα από τις δοκιμές ECHO και THRIVE) στην ανάλυση της εβδομάδας 96 για την αντοχή				
	τενοφοβίρη/ εμτρισιταμίνη	ζιδοβουδίνη/ λαμιβουδίνη	αβακαβίρη/ λαμιβουδίνη	Όλα*
Θεραπεία με Ριλπιβιρίνη				
Αντοχή [#] στην εμτρισιταμίνη/λαμιβουδίνη % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Αντοχή στη ριλπιβιρίνη % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Θεραπεία με εφαβιρένζη				
Αντοχή στην εμτρισιταμίνη/λαμιβουδίνη % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Αντοχή στην εφαβιρένζη % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Ο αριθμός των ασθενών με ιολογική αποτυχία και συνδυασμένους γονότυπους (στην έναρξη και κατά την αποτυχία) ήταν 71, 11 και 4 για τη ριλπιβιρίνη και 30, 10 και 2 για την εφαβιρένζη, για τις θεραπείες με τενοφοβίρη/εμτρισιταμίνη, ζιδοβουδίνη/λαμιβουδίνη, και αβακαβίρη/λαμιβουδίνη, αντίστοιχα.

Η αντοχή ορίστηκε ως η εμφάνιση οποιασδήποτε μετάλλαξης που σχετίζεται με αντοχή κατά την αποτυχία.

Για τους ασθενείς που απέτυχαν στη θεραπεία με ριλπιβιρίνη και που ανέπτυξαν αντοχή στη ριλπιβιρίνη, παρατηρήθηκε γενικά διασταυρούμενη αντοχή σε άλλους εγκεκριμένους NNRTI (ετραβιρίνη, εφαβιρένζη, νεβιραπίνη).

Η μελέτη TMC278-C204 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ενεργά ελεγχόμενη μελέτη Φάσης ΙΙβ σε ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν με λοίμωξη HIV-1 που αποτελείται από 2 μέρη: ένα αρχικό μέρος μερικώς τυφλής εύρεσης-δόσης [τυφλές δόσεις (ριλπιβιρίνης)] έως τις 96 εβδομάδες, ακολουθούμενο από ένα μακροπρόθεσμο, μέρος ανοικτού σχεδιασμού. Στο μέρος της μελέτης ανοικτού σχεδιασμού, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε μία από τις τρεις δόσεις ριλπιβιρίνης υποβλήθηκαν όλοι σε θεραπεία με ριλπιβιρίνη 25 mg μία φορά την ημέρα πέραν της BR, αφού είχε επιλεγεί η δόση για τις μελέτες Φάσης ΙΙΙ. Οι ασθενείς στο σκέλος ελέγχου έλαβαν εφαβιρένζη 600 mg μία φορά την ημέρα πέραν της BR και στα δύο μέρη της μελέτης. Η BR αποτελείται από 2 επιλεγμένους από τον ερευνητή νουκλεοτιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης: ζιδοβουδίνη συν λαμιβουδίνη ή φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη συν εμτρισιταμίνη.

Στη μελέτη TMC278-C204 συμμετείχαν 368 ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν με λοίμωξη HIV-1 οι οποίοι είχαν ≥ 5.000 αντίγραφα HIV-1 RNA/ml στο πλάσμα, οι οποίοι είχαν προγουμένως λάβει για ≤ 2 εβδομάδες θεραπεία με νουκλεοτιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης ή αναστολέα, δεν είχαν προηγουμένως κάνει καμία χρήση μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης και εξετάστηκαν για ευαισθησία σε νουκλεοτιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης και για την απουσία συγκεκριμένων συσχετιζόμενων με αντοχή μεταλλάξεων σε μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Σε 96 εβδομάδες, το ποσοστό των ασθενών με < 50 αντίγραφα HIV-1 RNA/ml που λάμβαναν ριλπιβιρίνη 25 mg (N = 93) σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εφαβιρένζη (N = 89) ήταν 76% και 71%, αντίστοιχα. Η μέση αύξηση από την αρχική τιμή του πλήθους των CD4 + ήταν 146×10^6 κύτταρα/l σε ασθενείς που λάμβαναν ριλπιβιρίνη 25 mg και 160×10^6 κύτταρα/l σε ασθενείς που λάμβαναν εφαβιρένζη.

Από τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην εβδομάδα 96, το 74% των ασθενών που λάμβαναν ριλπιβιρίνη παρέμεινε με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο (< 50 αντίγραφα HIV-1 RNA/ml) κατά την εβδομάδα 240 σε σύγκριση με το 81% των ασθενών που λάμβαναν εφαβιρένζη. Δεν είχαν εντοπιστεί προβλήματα ασφαλείας στις αναλύσεις της εβδομάδας 240.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και η αποτελεσματικότητα της ριλπιβιρίνης 25 mg μία φορά την ημέρα, σε συνδυασμό με μια επιλεγμένη από τον ερευνητή BR που περιέχει δύο νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, αξιολογήθηκε στη δοκιμή TMC278-C213, μια μονού σκέλους, ανοικτού σχεδιασμού, μελέτη Φάσης II σε έφηβα άτομα με λοίμωξη HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν και ζύγιζαν τουλάχιστον 32 kg. Αυτή η ανάλυση περιελάμβανε 36 ασθενείς που είχαν συμπληρώσει τουλάχιστον 48 εβδομάδες θεραπείας ή διέκοψαν νωρίτερα.

Τα 36 άτομα είχαν μέση ηλικία 14,5 έτη (εύρος: 12 έως 17 έτη), και ήταν 55,6% θήλεα, 88,9% Μαύροι και 11,1% Ασιάτες. Η διάμεση τιμή αναφοράς HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 4,8 log₁₀ αντίγραφα ανά mL, και η διάμεση τιμή αναφοράς του αριθμού των κυττάρων CD4⁺ ήταν 414 x 10⁶ κύτταρα/l (εύρος: 25 έως 983 x 10⁶ κύτταρα/l).

Στον Πίνακα 6 συνοψίζονται τα αποτελέσματα των ιολογικών εκβάσεων της εβδομάδας 48 και της εβδομάδας 240 για τη δοκιμή TMC278-C213. Έξι άτομα διέκοψαν εξαιτίας ιολογικής αποτυχίας έως την εβδομάδα 48 και 3 άτομα διέκοψαν μετά την εβδομάδα 48. Ένα άτομο διέκοψε λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητου συμβάντος την εβδομάδα 48 και κανένα επιπλέον άτομο δεν διέκοψε εξαιτίας ανεπιθύμητων συμβάντων κατά την ανάλυση της εβδομάδας 240.

	Εβδομάδα 48 N=36	Εβδομάδα 240 N=32
Ανταπόκριση (επιβεβαιωμένο < 50 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml) [§]	72,2% (26/36)	43,8% (14/32)
≤ 100.000	78,6% (22/28)	48% (12/25)
> 100.000	50% (4/8)	28,6% (2/7)
Μη ανταπόκριση		
Ιολογική αποτυχία [±]		
Συνολικά	22,2% (8/36)	50% (16/32)
≤ 100.000	17,9% (5/28)	48% (12/25)
> 100.000	37,5% (3/8)	57,1% (4/7)
Αύξηση του αριθμού των CD4 ⁺ κυττάρων (μέση τιμή)	201,2 x 10 ⁶ κύτταρα/l	113,6 x 10 ⁶ κύτταρα/l

N= αριθμός ατόμων ανά ομάδα θεραπείας.

* Χρόνος πρόθεσης για θεραπεία (intent-to-treat) έως την απώλεια της ιολογικής απόκρισης.

§ Τα άτομα που πέτυχαν ιολογική απόκριση (δύο συνεχόμενα ιικά φορτία < 50 αντίγραφα/ml) και τη διατήρησαν έως την εβδομάδα 48 και την εβδομάδα 240.

± Ιολογική αποτυχία στην ανάλυση της αποτελεσματικότητας: περιλαμβάνονται ασθενείς με υποτροπή (επιβεβαιωμένο ιικό φορτίο ≥ 50 αντίγραφα/ml μετά την ανταπόκρισή τους στη θεραπεία) ή ασθενείς που ποτέ δεν είχαν ιολογική καταστολή (δεν υπήρξε επιβεβαιωμένο ιικό φορτίο < 50 αντίγραφα/ml, είτε συνέχισαν είτε διέκοψαν τη θεραπεία λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη ριλπιβιρίνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV-1) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Κύηση

Η ριλπιβιρίνη σε συνδυασμό με βασικό θεραπευτικό σχήμα αξιολογήθηκε σε μία κλινική μελέτη 19 εγκύων γυναικών κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου, καθώς και κατά τη μεταγεννητική περίοδο. Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής δείχνουν ότι η συνολική έκθεση (AUC) στη

ριλπιβιρίνη ως μέρος ενός αντιρετροϊκού θεραπευτικού σχήματος ήταν περίπου 30% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με τη μεταγεννητική περίοδο (6-12 εβδομάδες). Σε γενικές γραμμές, η ιολογική ανταπόκριση διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης: από τις 12 συμμετέχουσες που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, 10 συμμετέχουσες εμφάνισαν ιολογική καταστολή στο τέλος της μελέτης, ενώ στις άλλες 2 συμμετέχουσες παρατηρήθηκε αύξηση του ιικού φορτίου μόνο κατά τη μεταγεννητική περίοδο, και τουλάχιστον στη 1 συμμετέχουσα λόγω πιθανολογούμενης μη βέλτιστης συμμόρφωσης. Δεν παρατηρήθηκε μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί σε κανένα από τα 10 βρέφη που γεννήθηκαν από τις μητέρες που ολοκλήρωσαν τη μελέτη και για τις οποίες ήταν διαθέσιμη η κατάσταση ως προς τον HIV. Η ριλπιβιρίνη ήταν καλά ανεκτή κατά τη διάρκεια της κύησης και κατά τη μεταγεννητική περίοδο. Δεν υπήρξαν νέα ευρήματα για την ασφάλεια σε σύγκριση με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ριλπιβιρίνης σε ενήλικες με λοίμωξη από τον HIV-1 (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ριλπιβιρίνης έχουν αξιολογηθεί σε ενήλικα υγιή άτομα και σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με λοίμωξη HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν. Η έκθεση στη ριλπιβιρίνη ήταν γενικά χαμηλότερη στους ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 απ' ό,τι σε υγιή άτομα.

Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση, η μέγιστη συγκέντρωση ριλπιβιρίνης στο πλάσμα επιτυγχάνεται γενικά εντός 4-5 ωρών. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του EDURANT είναι άγνωστη.

Επίδραση της τροφής στην απορρόφηση

Η έκθεση στη ριλπιβιρίνη ήταν περίπου 40% χαμηλότερη όταν η λήψη του EDURANT γινόταν σε κατάσταση νηστείας σε σύγκριση με ένα γεύμα κανονικών θερμίδων (533 kcal) ή ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά με πολλές θερμίδες (928 kcal). Όταν η λήψη του EDURANT γινόταν μόνο μαζί με ένα πλούσιο σε πρωτεΐνες θρεπτικό ρόφημα, οι εκθέσεις ήταν 50% χαμηλότερες απ' ό,τι όταν λαμβανόταν μαζί με ένα γεύμα. Το EDURANT **πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα** ώστε να επιτευχθεί βέλτιστη απορρόφηση. Η λήψη του EDURANT σε κατάσταση νηστείας ή μόνο μαζί με ένα θρεπτικό ρόφημα μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα, γεγονός που θα μπορούσε δυνητικά να μειώσει τη θεραπευτική δράση του EDURANT (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η ριλπιβιρίνη δεσμεύεται κατά περίπου 99,7% στις πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro*, κυρίως στην αλβουμίνη. Η κατανομή της ριλπιβιρίνης σε άλλα σημεία εκτός του πλάσματος (π.χ. εγκεφαλονωτιαίο υγρό, εκκρίσεις της γεννητικής οδού) δεν έχει αξιολογηθεί σε ανθρώπους.

Βιομετασχηματισμός

In vitro πειράματα υποδεικνύουν ότι η ριλπιβιρίνη υπόκειται κυρίως σε οξειδωτικό μεταβολισμό με τη μεσολάβηση του συστήματος 3A του κυτοχρώματος P450 (CYP).

Αποβολή

Ο χρόνος ημισείας ζωής τελικής αποβολής της ριλπιβιρίνης είναι περίπου 45 ώρες. Μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση δόσης ¹⁴C-ριλπιβιρίνης, κατά μέσο όρο 85% και 6,1% της ραδιενέργειας μπορεί να ανακτηθεί στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Στα κόπρανα, η αμετάβλητη ριλπιβιρίνη αντιπροσώπευε κατά μέσο όρο το 25% της χορηγηθείσας δόσης. Μόνο ίχνη αμετάβλητης ριλπιβιρίνης (< 1% της δόσης) ανιχνεύθηκαν στα ούρα.

Πρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας κάτω των 18 ετών)

Η φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης σε έφηβα άτομα με λοίμωξη HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν και έλαβαν EDURANT 25 mg μία φορά την ημέρα ήταν συγκρίσιμη με αυτή ενήλικων ατόμων με λοίμωξη HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν και έλαβαν EDURANT 25 mg μία φορά την ημέρα. Δεν υπήρξε καμία επίπτωση του σωματικού βάρους στη φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς στη μελέτη TMC278-C213 (33 έως 93 kg), αποτέλεσμα παρεμφερές με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες.

Η φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών είναι υπό διερεύνηση. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις δοσολογίας σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών λόγω ανεπαρκών στοιχείων (βλέπε παράγραφο 4.2).

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης δεν διαφέρει στο αξιολογημένο εύρος ηλικίας (18 έως 78 ετών), με μόνο 3 άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του EDURANT σε μεγαλύτερους ασθενείς. Το EDURANT πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτό τον πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 4.2).

Φύλο

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σχετιζόμενες διαφορές στη φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Φυλή

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση της ριλπιβιρίνης σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV υπέδειξε ότι η φυλή δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη ριλπιβιρίνη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ριλπιβιρίνη μεταβολίζεται και απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Σε μια μελέτη που συνέκρινε 8 ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία A κατά Child-Pugh) με 8 όμοιους μάρτυρες και 8 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία B κατά Child-Pugh) με 8 όμοιους μάρτυρες, η έκθεση σε ριλπιβιρίνη μετά από πολλαπλές δόσεις ήταν 47% υψηλότερη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και κατά 5% υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ότι η έκθεση της φαρμακολογικά δραστηκής, αδέσμευτης ριλπιβιρίνης αυξάνεται σημαντικά σε μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Δεν προτείνεται προσαρμογή της δόσης αλλά συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το EDURANT δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία C κατά Child-Pugh). Κατά συνέπεια, το EDURANT δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B και/ή της ηπατίτιδας C

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι η ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B και/ή C δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στην έκθεση στη ριλπιβιρίνη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της ριλπιβιρίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η νεφρική απέκκριση της ριλπιβιρίνης είναι αμελητέα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου, το EDURANT πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, καθώς οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν λόγω της δευτερογενούς μεταβολής στην απορρόφηση, την κατανομή και/ή το μεταβολισμό του φαρμάκου λόγω της νεφρικής δυσλειτουργίας. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου, ο συνδυασμός του EDURANT με ισχυρό αναστολέα του CYP3A πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Καθώς η ριλπιβιρίνη συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, είναι

απίθανο να απομακρυνθεί σημαντικά μέσω αιμοδιύλισης ή περιτοναϊκής διύλισης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κύηση και μεταγεννητική περίοδος

Η έκθεση στη συνολική ριλπιβιρίνη μετά τη λήψη 25 mg ριλπιβιρίνης μία φορά την ημέρα στο πλαίσιο ενός αντιρετροϊκού θεραπευτικού σχήματος, ήταν χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης (παρόμοια για το 2^ο και το 3^ο τρίμηνο) σε σύγκριση με τη μεταγεννητική περίοδο (βλέπε πίνακα 7). Η μείωση των παραμέτρων φαρμακοκινητικής της μη δεσμευμένης (δηλ., της δραστηκής) ριλπιβιρίνης κατά τη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με τη μεταγεννητική περίοδο ήταν λιγότερο έντονη από ό,τι για τη συνολική ριλπιβιρίνη.

Στις γυναίκες που έλαβαν ριλπιβιρίνη στη δόση των 25 mg μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια του 2^{ου} τριμήνου της κύησης, οι μέσες τιμές της C_{max} , της AUC_{24h} και της C_{min} της συνολικής ριλπιβιρίνης για το ίδιο άτομο ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με αυτές της μεταγεννητικής περιόδου κατά 21%, 29% και 35%, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου της κύησης, οι τιμές της C_{max} , της AUC_{24h} και της C_{min} ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με αυτές της μεταγεννητικής περιόδου κατά 20%, 31% και 42%, αντίστοιχα.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα φαρμακοκινητικής της ολικής ριλπιβιρίνης μετά τη χορήγηση 25 mg ριλπιβιρίνης μία φορά την ημέρα στο πλαίσιο ενός αντιρετροϊκού σχήματος κατά τη διάρκεια του 2^{ου} τριμήνου της κύησης, του 3^{ου} τριμήνου της κύησης και της μεταγεννητικής περιόδου			
Φαρμακοκινητική της ολικής ριλπιβιρίνης (μέση τιμή ± SD, t_{max}: διάμεση τιμή [εύρος])	Μεταγεννητική περίοδος (6-12 Εβδομάδες) (n=11)	2^ο τρίμηνο της κύησης (n=15)	3^ο τρίμηνο της κύησης (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	2.714 ± 1.535	1.792 ± 711	1.762 ± 662

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε τρωκτικά παρατηρήθηκε ηπατική τοξικότητα, συσχετιζόμενη με την επαγωγή των ηπατικών ενζύμων. Σε σκύλους, παρατηρήθηκαν προσομοιάζουσες με χολόσταση επιδράσεις.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικολογίας

Μελέτες σε ζώα δεν παρουσίασαν ενδείξεις σχετικής εμβρυονικής ή εμβρυικής τοξικότητας ή επίδραση στην αναπαραγωγική λειτουργία. Δεν υπήρξε καμία τερατογένεση με ριλπιβιρίνη σε αρουραίους και κουνέλια. Οι εμβρυονικές-εμβρυϊκές εκθέσεις στα Επίπεδα Μη Παρατηρούμενων Αρνητικών Επιδράσεων (No Observed Adverse Effects Levels, NOAEL) σε αρουραίους και κουνέλια ήταν αντίστοιχα 15 και 70 φορές υψηλότερη από την έκθεση σε ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση των 25 mg μία φορά την ημέρα.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Η ριλπιβιρίνη αξιολογήθηκε ως προς το καρκινογόνο δυναμικό με από του στόματος χορήγηση μέσω διασωλήνωσης σε ποντίκια και αρουραίους έως τις 104 εβδομάδες. Στις χαμηλότερες δόσεις που δοκιμάστηκαν στις μελέτες καρκινογένεσης, οι συστηματικές εκθέσεις (βάσει AUC) στη ριλπιβιρίνη ήταν 21 φορές (ποντίκια) και 3 φορές (αρουραίοι), σχετικά με αυτές που παρατηρήθηκαν στον άνθρωπο στη συνιστώμενη δόση (25 mg μία φορά την ημέρα). Στους αρουραίους, δεν υπήρχαν νεοπλάσματα σχετιζόμενα με το φάρμακο. Στα ποντίκια, η ριλπιβιρίνη ήταν θετική για ηπατοκυτταρικά νεοπλάσματα σε αμφότερα τα αρσενικά και τα θηλυκά. Τα παρατηρούμενα ηπατοκυτταρικά ευρήματα σε ποντίκια ενδέχεται να αφορούν ειδικά τα τρωκτικά.

Η ριλπιβιρίνη δοκιμάστηκε και ήταν αρνητική απουσία και παρουσία ενός συστήματος μεταβολικής ενεργοποίησης στην *in vitro* δοκιμασία αναστροφής μετάλλαξης κατά Ames και την *in vitro* δοκιμασία κλαστογονικότητας λεμφώματος ποντικού. Η ριλπιβιρίνη δεν προκάλεσε χρωμοσωμικές βλάβες στην *in vivo* δοκιμή μικροπυρήνα σε ποντίκια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Ποβιδόνη K30
Πολυσορβικό 20
Πυριτωμένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη
Υπρομελλόζη 2910 6 mPa.s
Διοξείδιο τιτανίου E171
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000
Τριακετίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) 75 ml με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) και δακτύλιο ασφαλείας. Το κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη των 30 δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/736/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Νοεμβρίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Ιουλίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EDURANT 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ριλιπιβιρίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει υδροχλωρική ριλιπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλιπιβιρίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/736/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

edurant 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} [κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

**ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EDURANT 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ριλπιβιρίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/736/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

EDURANT 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ριλπιβιρίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το EDURANT και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το EDURANT
3. Πώς να πάρετε το EDURANT
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το EDURANT
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το EDURANT και ποια είναι η χρήση του

Το EDURANT περιέχει ριλπιβιρίνη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων για τον HIV που ονομάζονται μη νουκλεοσιδική αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης. Το EDURANT δρα μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο σώμα σας.

Το EDURANT χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τον HIV για τη θεραπεία εφήβων και ενηλίκων ηλικίας 12 ετών και άνω που έχουν λοίμωξη με τον HIV και οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί ποτέ στο παρελθόν σε θεραπεία με φάρμακα για τον HIV.

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός φαρμάκων είναι ο καλύτερος για εσάς.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το EDURANT

Μην πάρετε το EDURANT σε περίπτωση αλλεργίας στη ριλπιβιρίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Μην πάρετε το EDURANT σε συνδυασμό με οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα καθώς μπορεί να επηρεασθεί ο τρόπος δράσης είτε του EDURANT είτε του άλλου φαρμάκου:

- καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη (φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων)
- ριφαμπικίνη και ριφαπεντίνη (φάρμακα για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη, ραμπεπραζόλη (αναστολείς αντλίας πρωτονίων, που είναι φάρμακα για την πρόληψη και τη θεραπεία του έλκους του στομάχου, στομαχικού καύσου ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης).
- δεξαμεθαζόνη (κορτικοστεροειδές που χρησιμοποιείται σε διάφορες καταστάσεις όπως φλεγμονές και αλλεργικές αντιδράσεις, όταν λαμβάνεται από του στόματος ή ενέσιμο, εκτός αν πρόκειται για εφάπαξ δόση)

- προϊόντα που περιέχουν βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*) (φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη)

Εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας, για εναλλακτικές θεραπείες.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το EDURANT.

Το EDURANT δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV. Αποτελεί τμήμα μιας θεραπείας μείωσης της ποσότητας του ιού στο αίμα.

Το EDURANT έχει χρησιμοποιηθεί μόνο σε περιορισμένο αριθμό ασθενών 65 ετών και άνω. Εάν ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, παρακαλούμε συζητήσετε τη χρήση του EDURANT με τον γιατρό σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας για την κατάστασή σας

Βεβαιωθείτε ότι έχετε ελέγξει τα παρακάτω σημεία και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε **προβλήματα με το ήπαρ σας**, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β και/ή C και/ή **προβλήματα με τους νεφρούς σας**. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική ή νεφρική νόσος σας πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε το EDURANT.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **συμπτώματα λοιμώξεων** (για παράδειγμα, πυρετό, ρίγη, εφίδρωση). Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και με ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων, ενδέχεται να εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας για HIV. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απόκρισης του σώματος, η οποία επιτρέπει στο σώμα να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να ήταν παρούσες χωρίς εμφανή συμπτώματα.
- Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε φάρμακα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν ανώμαλο καρδιακό ρυθμό που είναι απειλητικός για τη ζωή (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου -Torsade de Pointes).

Παιδιά

Το EDURANT δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, επειδή δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και EDURANT

Πρέπει να παίρνετε το EDURANT σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για HIV. Ο γιατρός σας θα παράσχει συμβουλές σχετικά με ποια φάρμακα για HIV μπορούν να συνδυαστούν με το EDURANT και σε συνεργασία μαζί σας, θα αποφασίσει ποιος είναι ο συνδυασμός που σας ταιριάζει καλύτερα. Ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα του EDURANT στο αίμα όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα με το EDURANT.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Δεν συνιστάται ο συνδυασμός του EDURANT με άλλο μη νουκλεοσιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης, όπως η δελαβιδίνη, η εφαιβιρένζη, η ετραβιρίνη και η νεβιραπίνη.

Τα αποτελέσματα του EDURANT ή άλλων φαρμάκων ενδέχεται να επηρεαστούν εάν πάρετε EDURANT μαζί με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- ριφαμπουτίνη (ένα φάρμακο για την αντιμετώπιση ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων). Εάν λάβετε αυτό το φάρμακο ενώ λαμβάνετε το EDURANT, παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά πώς να πάρετε το EDURANT στην παράγραφο 3 “Οδηγίες ορθής χρήσης σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας από 12 έως κάτω των 18 ετών)”.
- κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη (αντιβιοτικά)
- σιμετιδίνη, φαμοτιδίνη, νιζατιδίνη, ρανιτιδίνη (ανταγωνιστές των υποδοχέων-H₂ που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του έλκους του στομάχου ή του εντέρου ή χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του στομαχικού καύσου εξαιτίας γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης). Εάν παίρνετε αυτά τα φάρμακα, παρακαλούμε να διαβάσετε προσεκτικά τον τρόπο λήψης τους στην παράγραφο 3 «Οδηγίες ορθής χρήσης σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας από 12 έως κάτω των 18 ετών)».
- αντιόξινα (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενειών που σχετίζονται με τα οξέα του στομάχου, για παράδειγμα, υδροξείδιο αργιλίου/μαγνησίου, ανθρακικό ασβέστιο). Εάν παίρνετε αυτά τα φάρμακα, παρακαλούμε να διαβάσετε προσεκτικά τον τρόπο λήψης τους στην παράγραφο 3 «Οδηγίες ορθής χρήσης σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας από 12 έως κάτω των 18 ετών)».
- μεθαδόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία απεξάρτησης και εξάρτησης από ναρκωτικές ουσίες)
- ετεξιλική δαβιγατράνη (αντιπηκτικό).

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν είστε έγκυος ή εάν προγραμματίζετε να μείνετε έγκυος. Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να συζητήσουν σχετικά με τη χρήση του EDURANT με τον γιατρό τους.

Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Εάν θηλάζετε ήδη ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας ποτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ορισμένοι ασθενείς, μπορεί να παρουσιάσουν κόπωση, ζάλη ή υπνηλία, ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με το EDURANT. Να μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε κόπωση, ζάλη ή υπνηλία όταν παίρνετε το EDURANT.

Το EDURANT περιέχει λακτόζη

Εάν έχετε ενημερωθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το φάρμακο αυτό.

Το EDURANT περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το EDURANT

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Οδηγίες ορθής χρήσης σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας από 12 έως κάτω των 18 ετών)

Η συνιστώμενη δόση του EDURANT είναι ένα δισκίο μία φορά την ημέρα.

Το EDURANT **πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα**. Το γεύμα είναι σημαντικό για να έχετε τα κατάλληλα επίπεδα δραστικής ουσίας στο σώμα σας. Ένα θρεπτικό ρόφημα (π.χ. πλούσιο σε πρωτεΐνες) μόνο του δεν υποκαθιστά ένα γεύμα.

Υπάρχουν τέσσερις καταστάσεις που απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή:

1. **Εάν πάρετε ριφαμπουτίνη** (ένα φάρμακο για την αντιμετώπιση ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων), πάρτε δύο δισκία EDURANT μία φορά την ημέρα. Όταν σταματήσετε να παίρνετε ριφαμπουτίνη, πάρτε ένα δισκίο EDURANT μία φορά την ημέρα. Εάν έχετε αμφιβολίες ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
2. **Εάν πάρετε κάποιο αντιόξινο** (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενειών που σχετίζονται με τα οξέα του στομάχου, όπως υδροξείδιο αργιλίου/μαγνησίου, ανθρακικό ασβέστιο). Πάρτε το αντιόξινο είτε τουλάχιστον 2 ώρες πριν είτε τουλάχιστον 4 ώρες μετά από το EDURANT (βλέπε παράγραφο 2 «Άλλα φάρμακα και EDURANT»).
3. **Εάν πάρετε κάποιον ανταγωνιστή υποδοχέων-H₂** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του έλκους του στομάχου ή του εντέρου ή χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του στομαχικού καύσου εξαιτίας γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (όπως σιμετιδίνη, φαμοτιδίνη, νιζατιδίνη ή ρανιτιδίνη). Πάρτε τον ανταγωνιστή υποδοχέα-H₂ είτε τουλάχιστον 12 ώρες πριν είτε τουλάχιστον 4 ώρες μετά από το EDURANT (βλέπε παράγραφο 2 «Άλλα φάρμακα και EDURANT»). Οι ανταγωνιστές υποδοχέων-H₂ δεν πρέπει να λαμβάνονται με δοσολογικό σχήμα δύο φορές την ημέρα. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με ένα εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα.
4. **Εάν πάρετε διδανοσίνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Η διδανοσίνη θα πρέπει να χορηγείται με άδειο στομάχι τουλάχιστον δύο ώρες πριν ή τουλάχιστον τέσσερις ώρες μετά το EDURANT (το οποίο πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα).

Αφαίρεση του πώματος ασφαλείας για παιδιά



Η φιάλη διαθέτει πώμα ασφαλείας για παιδιά. Μπορείτε να το ανοίξετε πιέζοντας το βιδωτό καπάκι προς τα κάτω ενώ το περιστρέφετε αντίθετα από τη φορά των δεικτών του ρολογιού.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση EDURANT από την κανονική

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αμέσως. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, μπορεί να παρουσιάσετε πονοκέφαλο, ναυτία, ζάλη και/ή ανώμαλα όνειρα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το EDURANT

Εάν το αντιληφθείτε **εντός 12 ωρών από την ώρα που παίρνετε συνήθως το EDURANT**, πρέπει να πάρετε το δισκίο το συντομότερο δυνατόν. Το δισκίο EDURANT πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα. Κατόπιν πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως. Εάν το αντιληφθείτε **μετά από 12 ώρες**, παραλείψτε τη δόση αυτή και πάρτε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν κάνετε εμετό σε λιγότερες από 4 ώρες μετά τη λήψη του EDURANT, πάρτε άλλο ένα δισκίο μαζί με ένα γεύμα. Εάν κάνετε εμετό αφού έχουν περάσει 4 ώρες από τη λήψη του EDURANT, δεν χρειάζεται να πάρετε άλλο δισκίο μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη ώρα.

Εάν έχετε αμφιβολίες σχετικά με το τι θα κάνετε εάν παραλείψετε μια δόση ή κάνετε εμετό, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Μη σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το EDURANT

Η θεραπευτική αγωγή για τον HIV δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον HIV! Μη σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το EDURANT χωρίς να επικοινωνήσετε πρώτα με τον γιατρό σας. Ακόμη κι αν

αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε να παίρνετε το EDURANT ή τα άλλα φάρμακά σας για τον ιό HIV. Εάν το κάνετε, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος να αναπτυχθεί αντοχή στον ιό. Μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές:

- πονοκέφαλος
- ναυτία
- δυσκολία στο να αποκοιμηθείτε (αϋπνία)
- ζάλη
- μεταβολές σε κάποια από τις τακτικές σας εξετάσεις για την ηπατική λειτουργία (τρανσαμινάσες)
- αύξηση της χοληστερόλης και/ή της παγκρεατικής αμυλάσης στο αίμα σας

Συχνές:

- ανώμαλα όνειρα
- εξάνθημα
- πόνος στο στομάχι
- κατάθλιψη
- κόπωση
- έμετος
- υπνηλία
- μειωμένη όρεξη
- διαταραχές του ύπνου
- στομαχική δυσφορία
- καταθλιπτική διάθεση
- ξηροστομία
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων και/ή αιμοπεταλίων στο αίμα, μείωση της αιμοσφαιρίνης στο αίμα σας, αύξηση των τριγλυκεριδίων, της λιπάσης και/ή της χολερυθρίνης στο αίμα σας

Όχι συχνές:

- σημεία ή συμπτώματα φλεγμονής ή λοίμωξης, για παράδειγμα πυρετός, ρίγη, εφίδρωση (σύνδρομο ανοσοδιέγερσης)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το EDURANT

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά το «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε τα φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το EDURANT

- Η δραστική ουσία είναι η ριλπιβιρίνη στη μορφή της υδροχλωρικής ριλπιβιρίνης. Κάθε δισκίο EDURANT περιέχει υδροχλωρική ριλπιβιρίνη που ισοδυναμεί με 25 mg ριλπιβιρίνης.
- Τα άλλα συστατικά του πυρήνα του επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου είναι μονοϋδρική λακτόζη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, ποβιδόνη K30, πολυσορβικό 20, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική πυριτωμένη και μαγνήσιο στεατικό. Η επικάλυψη λεπτού υμενίου περιέχει μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη 2910 6 mPa.s, διοξείδιο τιτανίου E171, πολυαιθυλενογλυκόλη 3000 και τριακετίνη.

Εμφάνιση του EDURANT και περιεχόμενα της συσκευασίας

Λευκό έως υπόλευκο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο, με χαραγμένο το "TMC" στη μία πλευρά και το "25" στην άλλη πλευρά.

Μία φιάλη με πόμα ασφαλείας για παιδιά που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
infojaces@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.