

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EDURANT 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab rilpiviriinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 25 mg rilpiviriinile.

Tedaolevat toimet omav abiaine

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 56 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valge kuni valkjās, ümmargune, kaksikkumer 6,4 mm diameetriga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud kiri "TMC" ja teisele küljele "25".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

EDURANT on kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega näidustatud inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks 12-aastastele ja vanematele patsientidele, kes ei ole varem saanud retroviirusevastast ravi ja kelle viiruskoormus on $\leq 100\,000$ HIV-1 RNA koopiat/ml.

EDURANTI kasutamisel tuleb lähtuda genotüübi resistentsuse testidest (vt lõik 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravis kogenud arst.

Annustamine

EDURANTI soovitatav annus on üks 25 mg tablett, mis võetakse üks kord ööpäevas. EDURANTI **tuleb võtta söögi ajal** (vt lõik 5.2).

Annuse kohandamine

Patsientidel, kes saavad samal ajal rifabutiini, tuleb EDURANTI annust suurendada 50 mg-ni (kaks 25 mg tabletti) üks kord ööpäevas. Kui rifabutiini samaaegne manustamine lõpetatakse, tuleb EDURANTI annust vähendada 25 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõik 4.5).

Annuse vahelejäämine

Kui patsient on unustanud EDURANTI annuse võtmata ja märkab seda 12 tunni jooksul pärast annuse tavapärasest manustamise aega, tuleb ravim manustada koos toiduga nii kiiresti kui võimalik ja jätkata manustamist tavalise raviskeemi alusel. Kui EDURANTI vahelejäänud annuse võtmise ajast on möödunud enam kui 12 tundi, tuleb patsiendil unustatud annus vahele jätta ning järgmine annus tuleb manustada senise raviskeemi järgi tavapärasel ajal.

Kui patsient oksendab 4 tunni jooksul pärast ravimi võtmist, tuleb koos toiduga võtta veel üks EDURANTI tablett. Kui patsient oksendab enam kui 4 tundi pärast ravimi võtmist, ei pea patsient võtma uut EDURANTI annust kuni järgmise tavalise raviskeemi puhuse annuseni.

Eripopulatsioonid

Eakad

Andmed EDURANTI kasutamise kohta > 65-aastastel patsientidel on piiratud. Eakatel patsientidel ei ole vaja EDURANTI annust kohandada (vt lõik 5.2). Selles vanuserühmas tuleb EDURANTI kasutada ettevaatusega.

Neerukahjustus

EDURANTI on uuritud peamiselt normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientide puhul ei ole vaja rilpiviriini annust kohandada. Raske neerukahjustusega või lõppfaasis neeruhaigusega patsientidel tuleb rilpiviriini kasutada ettevaatusega. Patsientidel, kellel on raske neerukahjustus või lõppfaasis neeruhaigus, tohib rilpiviriini kasutada kombinatsioonis tugeva CYP3A inhibiitoriga (nt ritonaviiri tõttu võimendunud HIV proteaasi inhibiitor) ainult juhul, kui kasulikud toimed kaaluvad üles riskid (vt lõik 5.2).

Ravi rilpiviriiniga põhjustas seerumi keskmise kreatiniinisalduse varajase ja vähese suurenemise, mis oli aja jooksul stabiilne ja mida ei peetud kliiniliselt oluliseks (vt lõik 4.8).*Maksakahjustus*
Andmed EDURANTI kasutamise kohta kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass A või B) on piiratud. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja EDURANTI annuseid kohandada. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb EDURANTI kasutada ettevaatlikult. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel ei ole EDURANTI uuritud. Seetõttu ei soovitata raske maksakahjustusega patsientidel EDURANTI kasutada (vt lõik 5.2).

Lapsed

EDURANTI ohutus ja efektiivsus < 12-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Rasedus

Raseduse ajal täheldati madalamat ekspositsiooni rilpiviriinile, mistõttu tuleb hoolikalt jälgida viiruskoormust. Teise võimalusena tuleb kaaluda üleviimist mõnele muule RVR raviskeemile (vt lõigud 4.4, 4.6, 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

EDURANT tuleb sisse võtta suu kaudu üks kord ööpäevas **koos toiduga** (vt lõik 5.2). Õhukese polümeerikattega tablett soovitatakse alla neelata tervelt koos veega ja seda mitte närida ega purustada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

EDURANTI ei tohi kasutada kombinatsioonis järgmiste ravimitega, sest rilpiviriini plasmakontsentratsioon võib märkimisväärselt väheneda (CYP3A ensüümi indutseerimise või mao pH suurenemise tõttu), mis võib põhjustada EDURANTI ravitoime nõrgenemist (vt lõik 4.5):

- antikongulsandid, nagu karbamasepiin, okskarbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin;
- mükobakterivastased ravimid, nagu rifampitsiin, rifapentiin;
- prootonpumba inhibiitorid, nagu omeprasool, esomeprasool, lansoprasool, pantoprasool, rabeprasool;
- süsteemne glükokortikosteroid deksametasoon, välja arvatud ühekordse annusena;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusevastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistele.

Viroloogiline ebaõnnestumine ja resistentsuse tekkimine

EDURANTI ei ole hinnatud varasema ükskõik millise muu retroviirusevastase ravi viroloogilise ebaõnnestumisega patsientidel. Lõigus 5.1 esitatud rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioonide nimestik on ainult suunis EDURANT kasutamiseks varem ravi mittesaanud populatsioonis.

III faasi uuringute ühendatud efektiivsuse analüüsis täiskasvanutel 96 nädala möödudes esines rilpiviriiniga ravitud patsientidel, kelle algne viiruskoormus oli > 100 000 HIV-1 RNA koopiat/ml, suurem viroloogiline ebaõnnestumine (18,2% rilpiviriini grupis võrreldes 7,9% efavirensigrupis) risk võrreldes patsientidega, kelle algne viiruskoormus oli ≤ 100 000 HIV-1 RNA koopiat/ml (5,7% rilpiviriini grupis võrreldes 3,6% efavirensigrupis). Nende uuringute esimesel 48 ravinädalal täheldati rilpiviriini rühmas suuremat viroloogilise ebaõnnestumise riski (vt lõik 5.1). Patsientidel algse viiruskoormusega > 100 000 HIV-1 RNA koopiat/ml, kellel tekkis viroloogiline ebaõnnestumine, esines sagedamini ravi tõttu tekkinud resistentsust mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite (NNRTI) klassi suhtes. Lamivudiiniga/emtritsitabiiniga seotud resistentsus tekkis suuremal arvul patsientidel, kellel esines viroloogiline ebaõnnestumine rilpiviriiniga võrreldes nendega, kellel esines viroloogiline ebaõnnestumine efavirensiga (vt lõik 5.1).

Uuringus TMC278-C213 olid tulemused noorukitel (12... < 18-aastastel) üldiselt kooskõlas nende andmetega (vt lõik 5.1).

Rilpiviriiniga tuleb ravida ainult selliseid noorukeid, kes tõenäolisemalt peavad kinni retroviirusevastasest ravist, sest ravi halb järgimine võib viia resistentsuse tekkeni ja tulevikus ravivõimaluste kadumiseni,

Nagu teiste retroviirusevastaste ravimite puhul, peab rilpiviriini kasutamisel lähtuma resistentsuse testidest (vt lõik 5.1).

Kardiovaskulaarne

Supraterapeutilistes annustes (75 ja 300 mg üks kord ööpäevas) on rilpiviriini seostatud elektrokardiogrammi (EKG) QTc intervalli pikenedamisega (vt lõigud 4.5, 4.8 ja 5.2). EDURANT ei ole soovitatavas annuses 25 mg üks kord ööpäevas seotud kliiniliselt olulise mõjuga QTc intervallile. EDURANTI tuleb kasutada ettevaatlikult, kui manustada seda koos ravimitega, millel esineb teadaolev *torsade de pointes*'i risk.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võivad retroviirusvastase kombineeritud ravi alustamisel tekkida põletikureaktsioonid asümptomaatiliste või residuaalsete oportunistlike patogeenidega ja põhjustada raskeid kliinilisi seisundeid või sümptomite ägenemist. Tavaliselt täheldatakse selliseid reaktsioone CART-ravi alustamise esimeste nädalate või kuude jooksul. Asjaomasteks näideteks on tsütomegaloviirusest põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakterite infektsioonid ning *Pneumocystis jiroveci* tekitatud kopsupõletik. Kõiki põletikusümptomeid tuleb hinnata ja vajaduse korral alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Rasedus

EDURANTI tohib raseduse ajal kasutada üksnes juhul kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku riski. Rilpiviriini võtmisel annuses 25 mg üks kord ööpäevas raseduse ajal täheldati madalamat ekspositsiooni rilpiviriinile. III faasi uuringutes seostati madalamat ekspositsiooni rilpiviriinile, mis on sarnane raseduse ajal esinevaga, viroloogilise ebaõnnestumise suurenenud riskiga, mistõttu tuleb hoolikalt jälgida viiruskoormust (vt lõigud 4.6, 5.1 ja 5.2). Teise võimalusena võib kaaluda üleviimist mõnele teisele raviskeemile.

Oluline teave mõningate EDURANTI koostisainete kohta

EDURANT sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on tegemist selliste harvaesinevate pärilike haigustega, nagu galaktoosi talumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Rilpiviriini ekspositsiooni mõjutavad ravimid

Rilpiviriin metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 (CYP)3A kaudu. Ravimid, mis indutseerivad või inhibeervad CYP3A-d võivad seega rilpiviriini kliirensit mõjutada (vt lõik 5.2). On täheldatud, et rilpiviriini kasutamine koos ravimitega, mis indutseerivad CYP3A-d, vähendab rilpiviriini plasmakontsentratsiooni ning võib seega rilpiviriini toimet nõrgendada.

On täheldatud, et rilpiviriini kasutamine koos ravimitega, mis pärsvad CYP3A-d, suurendab rilpiviriini plasmakontsentratsiooni.

Rilpiviriini kasutamine koos ravimitega, mis suurendavad mao pH-d, võib rilpiviriini plasmakontsentratsiooni vähendada ning seega EDURANT'i toimet potentsiaalselt nõrgendada.

Ravimid, mida mõjutab rilpiviriini manustamine

Annuses 25 mg üks kord ööpäevas ei oma rilpiviriin kliiniliselt olulist toimet CYP ensüümide kaudu metaboliseeritavate ravimite ekspositsioonile.

Rilpiviriin inhibeeri *in vitro* P-glükoproteiini (IC₅₀ on 9,2 µM). Kliinilises uuringus ei mõjutanud rilpiviriin oluliselt digoksiini farmakokineetikat. Kuid ei saa täielikult välistada, et rilpiviriin võib suurendada teiste, P-glükoproteiini poolt transporditavate ravimite ekspositsiooni, mis on tundlikumad P-gp inhibitsiooni suhtes sooles, nt dabigatraaneteksilaat.

Rilpiviriin on *in vitro* transporterite MATE-2K inhibiitor IC₅₀ väärtusega, mis on väiksem kui 2,7 nM. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole praegusel hetkel selge.

Tabelis 1 on loetletud teadaolevad ning teoreetiliselt võimalikud koostoimed valitud retroviirusevastaste ja mitte-retroviirusevastaste ravimitega.

Koostoimete tabel

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Tabelis 1 on loetletud koostoimed rilpiviriini ning samal ajal manustatavate ravimite vahel (tõus on tähistatud kui “↑”, langus kui “↓”, mõju puudumine kui “↔”, ei ole tehtud kui “NA”, usaldusintervall kui “UI”).

Tabel 1. KOOSTOIMED JA ANNUSE SOOVITUSED KOOSMANUSTAMISEL TEISTE RAVIMITEGA		
Ravimid ravivaldkonna alusel	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Soovitused koosmanustamise kohta
VIIRUSEVASTASED RAVIMID		
Retroviirusevastased ravimid		
<i>HIV NRTI-d / N[t]RTI-d</i>		
Didanosiin*# 400 mg üks kord ööpäevas	didanosiooni AUC ↑ 12% didanosiooni C _{min} NA didanosiooni C _{max} ↔ rilpiviriini AUC ↔ rilpiviriini C _{min} ↔ rilpiviriini C _{max} ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik. Didanosiooni tuleb manustada vähemalt kaks tundi enne või vähemalt neli tundi pärast rilpiviriini manustamist.
Tenofoviirdisoproksiil*# 245 mg üks kord ööpäevas	tenofoviiri AUC ↑ 23% tenofoviiri C _{min} ↑ 24% tenofoviiri C _{max} ↑ 19% rilpiviriini AUC ↔ rilpiviriini C _{min} ↔ rilpiviriini C _{max} ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Teised NRTI-d (abakaviir, emtritsitabiin, lamivudiin, stavudiin ja zidovudiin)	Ei ole uuritud. Kliiniliselt olulisi ravimitevahelisi koostoimeid ei oodata.	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
<i>HIV NNRTI-d</i>		
NNRTI-d (delavirdiin, efavirens, etraviriin, nevirapiin)	Ei ole uuritud.	Rilpiviriini ei soovitata manustada koos teiste NNRTI-dega.
<i>HIV proteaasi inhibiitorid (PI-d) - koos väikese annuse ritonaviiri samaaegse manustamisega</i>		
Darunaviir/ritonaviir*# 800/100 mg üks kord ööpäevas	darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C _{min} ↓ 11% darunaviiri C _{max} ↔ rilpiviriini AUC ↑ 130% rilpiviriini C _{min} ↑ 178% rilpiviriini C _{max} ↑ 79% (CYP3A ensüümide inhibeerimine)	Rilpiviriini ja ritonaviiri poolt võimendatud PI-de samaaegne kasutamine suurendab rilpiviriini plasmakontsentratsiooni, kuid annuste kohandamine ei ole vajalik.
Lopinaviir/ritonaviir (pehmekapslid)*# 400/100 mg kaks korda ööpäevas	lopinaviiri AUC ↔ lopinaviiri C _{min} ↓ 11% lopinaviiri C _{max} ↔ rilpiviriini AUC ↑ 52% rilpiviriini C _{min} ↑ 74% rilpiviriini C _{max} ↑ 29% (CYP3A ensüümide inhibeerimine)	
Teised võimendatud PI-d (atasanaviir/ritonaviir, fosamprenaviir/ritonaviir, sakvinaaviir/ritonaviir, tipranaviir/ritonaviir)	Ei ole uuritud.	
<i>HIV PI-d - ilma väikese annuse ritonaviiri samaaegse manustamiseta</i>		
Võimendamata PI-d (atasanaviir, fosamprenaviir, indinaviir, nelfinaviir)	Ei ole uuritud. Eeldatakse rilpiviriini suurenenud ekspositsiooni. (CYP3A ensüümide inhibeerimine)	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
<i>CCR5 antagonistid</i>		
Maravirok	Ei ole uuritud. Ei ole oodata kliiniliselt olulisi ravimitevahelisi koostoimeid.	Annuste kohandamine ei ole vajalik.

<i>HIV Integraasi ahela ülekande inhibiitorid</i>		
Raltegraviir*	raltegraviiri AUC ↑ 9% raltegraviiri C _{min} ↑ 27% raltegraviiri C _{max} ↑ 10% rilpiviriini AUC ↔ rilpiviriini C _{min} ↔ rilpiviriini C _{max} ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Teised viirusevastased ravimid		
Ribaviirin	Ei ole uuritud. Ei ole oodata kliiniliselt olulisi ravimitevahelisi koostoimeid.	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Simepreviir*	simepreviiri AUC ↔ simepreviiri C _{min} ↔ simepreviiri C _{max} ↑ 10% rilpiviriini AUC ↔ rilpiviriini C _{min} ↑ 25% rilpiviriini C _{max} ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
TEISED RAVIMID		
ANTIKONVULSANDID		
Karbamasepiin Okskarbasepiin Fenobarbitaal Fenütoiin	Ei ole uuritud. Eeldatakse rilpiviriini plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist. (CYP3A ensüümide indutseerimine)	Rilpiviriini ei tohi kasutada kombinatsioonis nende antikonvulsantidega, sest samaaegne manustamine võib põhjustada rilpiviriini ravitoime vähenemist (vt lõik 4.3).
ASOOLIDE GRUPPI KUULUVAD SEENEVASTASED RAVIMID		
Ketokonasool*# 400 mg üks kord ööpäevas	ketokonasooli AUC ↓ 24% ketokonasooli C _{min} ↓ 66% ketokonasooli C _{max} ↔ (CYP3A indutseerimine suure rilpiviriini annuse tõttu uuringus) rilpiviriini AUC ↑ 49% rilpiviriini C _{min} ↑ 76% rilpiviriini C _{max} ↑ 30% (CYP3A ensüümide inhibeerimine)	Soovitatava annuse 25 mg üks kord ööpäevas puhul ei ole annuste kohandamine vajalik rilpiviriini ja ketokonasooli samaaegsel manustamisel.
Flukonasool Itrakonasool Posakonasool Vorikonasool	Ei ole uuritud. EDURANT'i samaaegne kasutamine koos asoolide gruppi kuuluvate seentevastaste ravimitega võib põhjustada rilpiviriini plasmakontsentratsiooni suurenemist. (CYP3A ensüümide inhibeerimine)	Annuste kohandamine ei ole vajalik.

MÜKOBAKTERIVASTASED RAVIMID		
<p>Rifabutiin* 300 mg üks kord ööpäevas</p> <p>300 mg üks kord ööpäevas (+25 mg rilpiviriini üks kord ööpäevas)</p> <p>300 mg üks kord ööpäevas (+50 mg rilpiviriini üks kord ööpäevas)</p>	<p>rifabutiini AUC ↔ rifabutiini C_{min} ↔ rifabutiini C_{max} ↔ 25-<i>O</i>-desatsetüül-rifabutiini AUC ↔ 25-<i>O</i>-desatsetüül-rifabutiini C_{min} ↔ 25-<i>O</i>-desatsetüül-rifabutiini C_{max} ↔</p> <p>rilpiviriini AUC ↓ 42% rilpiviriini C_{min} ↓ 48% rilpiviriini C_{max} ↓ 31%</p> <p>rilpiviriini AUC ↑ 16%* rilpiviriini C_{min} ↔* rilpiviriini C_{max} ↑ 43%*</p> <p>*võrreldes ainult üks kord ööpäevas manustatava 25 mg rilpiviriiniga</p> <p>(CYP3A ensüümide indutseerimine)</p>	<p>Rilpiviriini koosmanustamisel rifabutiiniga tuleb rilpiviriini annuseid suurendada 25 mg-lt üks kord ööpäevas kuni 50 mg-le üks kord ööpäevas. Kui rifabutiini koosmanustamine lõpetatakse, tuleb rilpiviriini annuseid vähendada 25 mg-ni üks kord ööpäevas.</p>
<p>Rifampitsiin*# 600 mg üks kord ööpäevas</p>	<p>rifampitsiini AUC ↔ rifampitsiini C_{min} NA rifampitsiini C_{max} ↔ 25-desatsetüül-rifampitsiini AUC ↓ 9% 25-desatsetüül-rifampitsiini C_{min} ↔ NA 25-desatsetüül-rifampitsiini C_{max} ↔ rilpiviriini AUC ↓ 80% rilpiviriini C_{min} ↓ 89% rilpiviriini C_{max} ↓ 69%</p> <p>(CYP3A ensüümide indutseerimine)</p>	<p>Rilpiviriini ei tohi kasutada kombinatsioonis rifampitsiiniga, sest samaaegne manustamine põhjustab tõenäoliselt rilpiviriini ravitoime vähenemist (vt lõik 4.3).</p>
<p>Rifapentiin</p>	<p>Ei ole uuritud. Eeldatakse rilpiviriini plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist.</p> <p>(CYP3A ensüümide indutseerimine)</p>	<p>Rilpiviriini ei tohi kasutada kombinatsioonis rifapentiiniga, sest samaaegne manustamine põhjustab tõenäoliselt rilpiviriini ravitoime vähenemist (vt lõik 4.3).</p>
MAKROLIIDANTIBIOOTIKUMID		
<p>Klaritromütsiin Erütromütsiin</p>	<p>Ei ole uuritud. Eeldatakse rilpiviriini ekspositsiooni suurenemist.</p> <p>(CYP3A ensüümide inhibeerimine)</p>	<p>Võimalusel tuleb kaaluda sobivate alternatiivide, nagu asitromütsiini, kasutamist.</p>
GLÜKOKORTIKOIDID		
<p>Deksametasoon (süsteemne, välja arvatud üksikannustena kasutamine)</p>	<p>Ei ole uuritud. Eeldatakse rilpiviriini plasmakontsentratsiooni annusest sõltuvat vähenemist.</p> <p>(CYP3A ensüümide indutseerimine)</p>	<p>Rilpiviriini ei tohi kasutada kombinatsioonis süsteemselt manustatava deksametasooniga (v.a üksikannusega), sest samaaegne manustamine võib põhjustada rilpiviriini ravitoime vähenemist (vt lõik 4.3). Kaaluda tuleb alternatiivsete ravimite kasutamise võimalust, eelkõige pikaajalise ravi puhul.</p>
PROOTONIPUMBA INHIBIITORID		
<p>Omeprasool*# 20 mg üks kord ööpäevas</p>	<p>omeprasooli AUC ↓ 14% omeprasooli C_{min} NA omeprasooli C_{max} ↓ 14% rilpiviriini AUC ↓ 40% rilpiviriini C_{min} ↓ 33% rilpiviriini C_{max} ↓ 40%</p> <p>(vähenenud imendumine mao pH suurenemise tõttu)</p>	<p>Rilpiviriini ei tohi kasutada kombinatsioonis protonipumba inhibiitoritega, sest samaaegne manustamine põhjustab tõenäoliselt rilpiviriini ravitoime vähenemist (vt lõik 4.3).</p>

Lansoprasool Rabeprasool Pantoprasool Esomeprasool	Ei ole uuritud. Eeldatakse rilpiviriini plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist. (vähenenud imendumine mao pH suurenemise tõttu)	
H₂-RETSEPTORI ANTAGONISTID		
Famotidiin* [#] 40 mg ühekordse annusena võetuna 12 tundi enne rilpiviriini	rilpiviriini AUC ↓ 9% rilpiviriini C _{min} NA rilpiviriini C _{max} ↔	Rilpiviriini kasutamisel kombinatsioonis H ₂ -retseptori antagonistidega tuleb olla eriti ettevaatlik. Tuleb kasutada H ₂ -retseptori antagonistide, mida saab annustada üks kord ööpäevas. Tuleb kasutada ranget annustamisskeemi, manustades H ₂ -retseptori antagonistide vähemalt 12 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast rilpiviriini.
Famotidiin* [#] 40 mg ühekordse annusena võetuna 2 tundi enne rilpiviriini	rilpiviriini AUC ↓ 76% rilpiviriini C _{min} NA rilpiviriini C _{max} ↓ 85% (vähenenud imendumine mao pH suurenemise tõttu)	
Famotidiin* [#] 40 mg ühekordse annusena võetuna 4 tundi pärast rilpiviriini	rilpiviriini AUC ↑ 13% rilpiviriini C _{min} NA rilpiviriini C _{max} ↑ 21%	
Tsimetidiin Nisatidiin Ranitidiin	Ei ole uuritud. (vähenenud imendumine mao pH suurenemise tõttu)	
ANTATSIIDID		
Antatsiidid (nt, alumiinium või magneesiumhüdroksiid, kaltsiumkarbonaat)	Ei ole uuritud. Eeldatakse rilpiviriini plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist. (vähenenud imendumine mao pH suurenemise tõttu)	Rilpiviriini kasutamisel kombinatsioonis antatsiididega tuleb olla eriti ettevaatlik. Antatsiide tohib manustada ainult vähemalt 2 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast rilpiviriini.
NARKOOTILISED ANALGEETIKUMID		
Metadoon* 60-100 mg üks kord ööpäevas, individuaalsete annustena	R(-) metadooni AUC ↓ 16% R(-) metadooni C _{min} ↓ 22% R(-) metadooni C _{max} ↓ 14% rilpiviriini AUC ↔* rilpiviriini C _{min} ↔* rilpiviriini C _{max} ↔* * põhineb ajaloolistel kontrollidel	Rilpiviriini manustamisel koos metadooniga ei ole annuseid vaja kohandada. Samas soovitatakse kliinilist jälgimist, sest metadooni säilitusannuseid tuleb mõnedel patsientidel võib-olla kohandada.
ANTIARÜTMIKUMID		
Digoksiin*	digoksiini AUC ↔ digoksiini C _{min} NA digoksiini C _{max} ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
ANTIKOAGULANDID		
Dabigatraaneteksilaat	Ei ole uuritud. Ei saa välistada dabigatraani plasmakontsentratsiooni suurenemist. (soolestiku P-gp inhibeerimine)	Rilpiviriini ja dabigatraaneteksilaadi kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega.
SUHKURTÕVEVASTASED RAVIMID		
Metformiin* 850 mg ühekordse annusena	metformiini AUC ↔ metformiini C _{min} NA metformiini C _{max} ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
TAIMSED PREPARAADID		
Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei ole uuritud. Eeldatakse rilpiviriini plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist. (CYP3A ensüümide induktsioon)	Rilpiviriini ei tohi kasutada kombinatsioonis naistepuna sisaldavate preparaatidega, sest samaaegne manustamine võib põhjustada rilpiviriini ravitoime vähenemist (vt lõik 4.3).

ANALGEETIKUMID		
Paratsetamool*# 500 mg ühekordse annusena	paratsetamooli AUC ↔ paratsetamooli C _{min} NA paratsetamooli C _{max} ↔ rilpiviriini AUC ↔ 1,16 rilpiviriini C _{min} ↑ 26% rilpiviriini C _{max} ↔ 1,09	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
SUUKAUDESED KONTRATSEPTIIVID		
Etünüülostradiool* 0,035 mg üks kord ööpäevas Noretindroon* 1 mg üks kord ööpäevas	etünüülostradiooli AUC ↔ etünüülostradiooli C _{min} ↔ etünüülostradiooli C _{max} ↑ 17% noretindrooni AUC ↔ noretindrooni C _{min} ↔ noretindrooni C _{max} ↔ rilpiviriini AUC ↔* rilpiviriini C _{min} ↔* rilpiviriini C _{max} ↔* * põhineb ajaloolistel kontrollidel	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
HMG CO-A REDUKTAASI INHIBIITORID		
Atorvastatiin*# 40 mg üks kord ööpäevas	atorvastatiini AUC ↔ atorvastatiini C _{min} ↓ 15% atorvastatiini C _{max} ↑ 35% rilpiviriini AUC ↔ rilpiviriini C _{min} ↔ rilpiviriini C _{max} ↓ 9%	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
FOSFODIESTERAASI TÜÜP 5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Sildenafil*# 50 mg ühekordse annusena	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpiviriini AUC ↔ rilpiviriini C _{min} ↔ rilpiviriini C _{max} ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Vardenafiil Tadalafil	Ei ole uuritud.	Annuste kohandamine ei ole vajalik.

* Koostoimeid rilpiviriini ja ravimi vahel hinnati kliinilises uuringus. Kõik muud toodud ravimitevahelised koostoimed on ennustatavad.

See koostoimete uuring on läbi viidud suurema annusega kui rilpiviriini soovitatav annus, et hinnata maksimaalset toimet samal ajal manustatavale ravimile. Annustamissoovitus on kehtiv ka rilpiviriini soovitatava annuse korral (25 mg üks kord ööpäevas).

↑ See koostoimete uuring on läbi viidud suurema annusega kui rilpiviriini soovitatav annus.

QT-intervalli pikendavad ravimid

On vähe teavet võimaliku farmakodünaamilise koostoime kohta rilpiviriini ja EKG QTc-intervalli pikendavate ravimite vahel. Tervetel vabatahtlikel läbi viidud uuringus, kus kasutati rilpiviriini terapeutilisest annusest suuremaid annuseid (75 mg üks kord ööpäevas ja 300 mg üks kord ööpäevas), näidati EKG-l QTc intervalli pikenemist (vt lõik 5.1). EDURANTI tuleb kasutada ettevaatusega, kui samal ajal kasutatakse ravimit, mis võib teadaolevalt *torsade de pointes*'i riski suurendada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed) näitab, et rilpiviriin ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule (vt lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2). Raseduse ajal täheldati madalamat ekspositsiooni rilpiviriinile, mistõttu tuleb hoolikalt jälgida viiruskoormust.

Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Rilpiviriini kasutamist raseduse ajal võib kaaluda, kui see on vajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas rilpiviriin eritub inimese rinnapiima. Rilpiviriin eritub rottide piima. HIV ülekande ohu ja võimalike kõrvaltoimete tõttu rinnapiima saavale imikule tuleb emasid juhendada, et ravi ajal rilpiviriiniga ei tohi last rinnaga toita.

Fertiilsus

Andmed rilpiviriini toime kohta inimese fertiilsusele ei ole kättesaadavad. Loomkatsetes fertiilsusele kliiniliselt olulisi toimeid ei täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

EDURANTil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Ometi on mõnede EDURANTI võtvate patsientide puhul teatatud väsimusest, pearinglusest ja unisusest ning seda tuleb arvestada patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitsemise võime hindamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kliinilise arenduse programmi ajal (1368 patsienti III faasi kontrollitud uuringutes TMC278-C209 (ECHO) ja TMC278-C215 (THRIVE)) koges 55,7% patsientidest vähemalt ühte kõrvaltoimet (vt lõik 5.1). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ($\geq 2\%$), mis olid vähemalt mõõduka tugevusega, olid depressioon (4,1%), peavalu (3,5%), unetus (3,5%), lööve (2,3%) ja kõhuvalu (2,0%). Kõige sagedam raviga seotud raske kõrvaltoime esines 7-l (1,0%) rilpiviriiniga ravitud patsiendil. Ekspositsiooni kestuse mediaanid rilpiviriini ja efavirensi rühma patsientidel olid vastavalt 104,3 nädalat ja 104,1 nädalat. Enamik kõrvaltoimeid ilmnes esimese 48 ravinädala jooksul.

Valitud raviga seotud kliinilisteks laboratoorseteks kõrvalekalleteks (raskusastmed 3 või 4), mida peeti kõrvaltoimeteks, olid EDURANTI saavatel patsientidel kõhunäärme amülaasisalduse suurenemine (3,8%), ASAT tõus (2,3%), ALAT tõus (1,6%), LDL-kolesteroolisisalduse suurenemine (paastu, 1,5%), valgete vererakkude arvu vähenemine (1,2%), lipaasisalduse suurenemine (0,9%), bilirubiinisalduse suurenemine (0,7%), triglütseriidisisalduse suurenemine (paastu, 0,6%), hemoglobiinisalduse vähenemine (0,1%), trombotsüütide arvu vähenemine (0,1%) ja kogu kolesteroolisisalduse suurenemine (paastu, 0,1%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtlik tabel

Tabelis 2 on kokku võetud kõrvaltoimed, mida täheldati täiskasvanud patsientidel, kes said ravi rilpiviriiniga. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide ja esinemissageduse kaupa. Sagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud esinemissageduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimed, mida täheldati HIV-1 nakkusega täiskasvanud patsientidel, kes ei olnud varem saanud retroviirusevastast ravi ja keda raviti rilpiviriiniga (koondatud andmed III faasi uuringute ECHO ja THRIVE 96 nädala analüüsist) N = 686		
Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoimed (rilpiviriin + BR)
Vere- ja lümfisüsteemi häired	sage	valgete vererakkude arvu vähenemine hemoglobiinitaseme langus vereliistakute arvu vähenemine
Immuunsüsteemi häired	aeg-ajalt	immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom
Ainevahetus- ja toitumishäired	väga sage	üldkolesterooli taseme tõus (tühja kõhu tingimustes) LDL-kolesterooli taseme tõus (tühja kõhu tingimustes)

	sage	söögiisu vähenemine triglütseriidide taseme tõus (tühja kõhu tingimustes)
Psühhiaatrilised häired	väga sage	unetus
	sage	tavatud unenäod depressioon unehäired meeleolu langus
Närvisüsteemi häired	väga sage	peavalu pearinglus
	sage	unisus
Seedetrakti häired	väga sage	iiveldus pankrease amülaasitaseme tõus
	sage	Kõhuvalu oksendamine lipaasitaseme tõus ebamugavustunne kõhus suukuivus
Maksa ja sapiteede häired	väga sage	transaminaaside taseme tõus
	sage	bilirubiinitaseme tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sage	lööve
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	sage	väsimus

BR = taustravi skeem (ingl *background regimen*)

N = uuringus osalejate arv

Laborianalüüside tulemuste kõrvalekalded

III faasi ECHO ja THRIVE uuringute 96 nädala analüüsis oli rilpiviriini rühmas keskmine üldkolesterooli taseme muutus võrreldes algtasemega (tühja kõhu tingimustes) 5 mg/dl, HDL-kolesterooli puhul (tühja kõhu tingimustes) 4 mg/dl, LDL-kolesterooli puhul (tühja kõhu tingimustes) 1 mg/dl ja triglütseriidide puhul (tühja kõhu tingimustes) 7 mg/dl.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võivad tekkida kombineeritud retroviirusevastase ravi (CART) alustamisel põletikureaktsioonid asümptomaatiliste või residuaalsete oportunistlike infektsioonide tõttu. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedada mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Lapsed (12...< 18-aastased)

Ohutuse hindamine põhineb ühe ravirühmaga avatud II faasi uuringu TMC278-C213 48. nädala analüüsil, kus 36-le varem retroviirusevastast ravi mittesaanud ja vähemalt 32 kg kaaluvale HIV-1 nakkusega noorukile manustati rilpiviriini (25 mg üks kord ööpäevas) koos teise retroviirusevastase ainega (vt lõik 5.1). Patsientide ekspositsiooni kestuse mediaan oli 63,5 nädalat. Kõrvaltoimete tõttu ei katkestanud ravi mitte ükski patsient. Võrreldes täiskasvanutel täheldatutega ei tuvastatud uusi kõrvaltoimeid.

Enamik kõrvaltoimeid olid raskusastmega 1 või 2. Kõige sagedamad kõrvaltoimed (kõik raskusastmed, suurem või võrdne 10%) olid peavalu (19,4%), unisus (13,9%) ja iiveldus (11,1%). Ei teatatud raskusastmega 3...4 laboratoorsetest kõrvalkalletest ASAT/ALAT sisalduses või raskusastmega 3...4 transaminaaside sisalduse suurenemisest.

Uuringu TMC278-C213 240. nädala analüüsil ei tuvastatud noorukitel uusi ohutusalaseid probleeme.

Rilpiviriini ohutust ja tõhusust ei ole < 12-aastastel lastel veel kindlaks tehtud. Andmed ei ole kättesaadavad.

Teised eripopulatsioonid

Kaasuva hepatiit B ja/või C-ga patsiendid

Kaasuva hepatiit B ja/või C-ga patsientidel, kes said rilpiviriini, esines maksaensüümide taseme tõusu sagedamini kui patsientidel, kes said rilpiviriini ja kellel kaasuvat infektsiooni ei olnud. Sama täheldati efavirensi rühmas. Kaasuva infektsiooniga patsientidel oli rilpiviriini farmakokineetiline ekspositsioon võrreldav patsientidega, kellel ei olnud kaasuvat infektsiooni.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisa, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Spetsiifilist antidooti EDURANTI üleannustamise puhul ei ole. Kogemused rilpiviriini üleannustamise kohta inimestel on piiratud. Üleannustamise sümptomiteks võivad olla peavalu, iiveldus, pearinglus ja/või ebatavalised unenäod. Rilpiviriini üleannustamise ravi koosneb üldistest toetavatest meetmetest, sh eluliste näitajate ning EKG (QT-intervalli) ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine. Järgnev ravi peab toimuma vastavalt kliinilisele näidustusele või riikliku mürgistusteabekeskuse soovitudele, kui need on saadaval. Et aga rilpiviriin on suures osas plasmavalkudega seotud, ei ole tõenäoline, et toimeainet saaks dialüüsi abil olulisel määral organismist eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusevastased ained süsteemseks kasutamiseks, mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AG05.

Toimemehhanism

Rilpiviriin on HIV-1 diarüülpürimidiini mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor. Rilpiviriini toimet vahendab mittekonkureeriv HIV-1 pöördtranskriptaasi pärssimine. Rilpiviriin ei inhibeerii inimese rakkudes DNA polümeraase α , β ja γ .

Viirusevastane toime *in vitro*

Rilpiviriin toimib ägeda infektsiooniga T-rakuliinides metsikut tüüpi HIV-1 laboratoorsete tüvede vastu kontsentratsiooniga, mille keskmine EC_{50} väärtus on HIV-1/IIIB puhul 0,73 nM (0,27 ng/ml). Kuigi rilpiviriin toimib *in vitro* HIV-2 suhtes EC_{50} väärtusega vahemikus 2510...10830 nM (920 kuni 3970 ng/ml), ei soovitata kliiniliste andmete puudumise tõttu HIV-2 infektsiooni rilpiviriiniga ravida.

Rilpiviriin toimib ka mitmetesse HIV-1 rühma M (alatiidid A, B, C, D, F, G, H) primaarsetesse isolaatidesse EC_{50} väärtustega vahemikus 0,07...1,01 nM (0,03...0,37 ng/ml) ning HIV-1 rühma O primaarsetesse isolaatidesse EC_{50} väärtustega vahemikus 2,88...8,45 nM (1,06...3,10 ng/ml).

Resistentsus

Rakukultuuris

Rilpiviriini suhtes resistentsed tüved selekteeriti rakukultuuris alates erineva päritolu ja alatüüpidega metsikut tüüpi HIV-1-st kuni NNRTI-resistentse HIV-1-ni. Kõige sagedamini täheldatud

resistentsusega seotud mutatsioonide hulka kuulusid L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C ja M230I.

Resistentsus rilpiviriini suhtes määrati kui kordne muutus EC_{50} väärtuses (FC) üle testi bioloogilise künnisväärtuse (BCO).

Ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidel

Resistentsuse analüüsis kasutati viroloogilise ebaõnnestumise kohta laiemat definitsiooni kui esimese efektiivsuse analüüsis. 48. nädalal olid III faasi uuringute koondatud resistentsuse analüüsis rilpiviriini rühmas 62 (kokku 72-st) viroloogilise ravi ebaõnnestumise juhu kohta resistentsuse andmed kättesaadavad nii algtasemel kui ka ravi ebaõnnestumise hetkel. Selles analüüsis olid NNRTI-de suhtes areneva resistentsusega seostatud mutatsioonideks vähemalt kahes rilpiviriini viroloogilises ebaõnnestumises: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y ja F227C. Uuringutes ei mõjutanud algtasemel esinevad mutatsioonid V90I ja V189I patsiendi reageerimist ravile. E138K asendamine ilmnis kõige sagedamini ravi ajal rilpiviriiniga, tavaliselt koos M184I asendamisega. 48. nädala analüüsis kaasnes 31 juhul 62-st rilpiviriini viroloogilise ebaõnnestumise juhust resistentsusega seotud mutatsioon NNRTI ja NRTI suhtes; 17-l patsiendil 31-st esines E138K ja M184I kombinatsioon. Enamlevinud mutatsioonid olid 48. ja 96. nädalal samasugused.

96 nädala jooksul kogutud andmete koondatud resistentsuse analüüsil täheldati viimasel 48 nädalal madalamat viroloogilise ebaõnnestumise taset kui esimesel 48 nädalal. 48. nädalast 96. ravinädalani tehtud analüüsis esines rilpiviriini rühmas 24 (3,5%) ja efavirensi rühmas 14 (2,1%) lisanduvat viroloogilist ebaõnnestumist. Nendest viroloogilistest ebaõnnestumistest oli vastavalt 9/24 ja 4/14 nendel patsientidel, kelle algtaseme viraalne koormus oli < 100 000 koopiat/ml.

Ravi mittesaanud noorukieas patsientidel

Uuringu TMC278-C213 240. nädala resistentsuse analüüsil täheldati rilpiviriiniresistentsusega seotud mutatsioone (RAM-id) 46,7% (7/15) viroloogilise ebaõnnestumisega isikutest, kelle kohta olid olemas ravi alustamise järgsed genotüübi andmed. Kõigil rilpiviriini RAM-idega patsientidel esines ka vähemalt üks ravitekkene NRTI RAM viimasel ravi alustamise järgsel ajahetkel, mille kohta olid olemas genotüübi andmed.

Arvestades kõiki saadavalolevaid *in vitro* ja *in vivo* andmeid varasemat ravi mittesaanud patsientidel, võivad järgnevad algtasemel esinevad resistentsusega seotud mutatsioonid mõjutada rilpiviriini aktiivsust: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I ja M230L. Need rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioonid on ainult suunised EDURANTI kasutamiseks varasemat ravi mittesaanud populatsioonis. Need resistentsusega seotud mutatsioonid saadi *in vivo* andmetest, mis hõlmasid ainult varasemat ravi mittesaanud patsiente ja seetõttu ei saa neid kasutada rilpiviriini aktiivsuse ennustamiseks patsientidel, kellel retroviirusevastast ravimit sisaldav raviskeem on viroloogiliselt ebaõnnestunud.

Nagu teiste retroviirusevastaste ravimite puhul, tuleb EDURANTI kasutamisel lähtuda resistentsuse testidest.

Ristuv resistentsus

Kohaspetsiifiline NNRTI suhtes muteerunud viirus

67-st HIV-1 rekombinantsest laboratoorsest tüvest koosnevas valimis ühe resistentsusega seotud mutatsiooniga pöördtranskriptaasi asendites, mis olid seotud resistentsusega NNRTI suhtes, sh kõige sagedamini esinevad K103N ja Y181C, avaldas rilpiviriin viirusevastast toimet 64 suhtes (96%). Üksikud resistentsusega seotud mutatsioonid, mida seostatakse tundlikkuse kaotamisega rilpiviriini suhtes, olid K101P, Y181I ja Y181V. K103N asendamine iseenesest ei põhjustanud tundlikkuse vähenemist rilpiviriini suhtes, kuid K103N ja L100I kombinatsioon põhjustas 7-kordse tundlikkuse vähenemise rilpiviriini suhtes.

Rekombinantset kliinilised isolaadid

Tundlikkus rilpiviriini suhtes säilis (FC \leq BCO) 62%-l 4786-st HIV-1 rekombinantsetest kliinilistest isolaatidest, mis olid resistentsed efavirensi ja/või nevirapiini suhtes.

HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsiendid, kes ei olnud varem ravi saanud

III faasi uuringute (ECHO ja THRIVE) 96. nädala koondatud resistentsuse analüüsis esines 42 viroloogilise ebaõnnestumisega rilpiviriini saaval patsiendil 86-st ravist sõltuv resistentsus rilpiviriini suhtes (genotüübi analüüs). Nendel patsientidel täheldati fenotüübilist ristuvat resistentsust teiste NNRTI-ga järgmiselt: etraviriin 32/42, efavirens 30/42 ja nevirapiin 16/42.

Algtaseme viraalse koormusega \leq 100 000 koopiat/ml näitas 9/27-st viroloogilise ebaõnnestumisega rilpiviriini saavast patsiendist ravist sõltuvat resistentsust rilpiviriini suhtes (genotüübi analüüs) ning järgmise fenotüübilise ristuva resistentsuse sagedusega: etraviriin 4/9, efavirens 3/9 ja nevirapiin 1/9.

Mõju elektrokardiogrammidele

Rilpiviriini mõju QTcF-i intervallile hinnati soovitud annuses (25 mg üks kord ööpäevas) randomiseeritud platseebo ja aktiivse kontrolliga (moksifloksatsiin 400 mg üks kord ööpäevas) ristavas uuringus 60 tervel täiskasvanul, kellel teostati tasakaaluseisundis 13 mõõtmist 24 tunni jooksul. Kasutatuna soovitud annuses 25 mg üks kord ööpäevas ei ole EDURANT'il kliiniliselt olulist toimet QTc-intervallile.

Kui rilpiviriini manustati tervetele täiskasvanutele terapeutilisest annusest suuremas annuses (75 mg üks kord ööpäevas või 300 mg üks kord ööpäevas), olid maksimaalsed keskmised aja alusel kõrvutatud (95% ülemine usalduspiir) erinevused QTcF-i intervallis võrreldes platseeboga pärast korrigeerimist algtaseme suhtes vastavalt 10,7 (15,3) ja 23,3 (28,4) ms. Tasakaalutingimustes manustatud rilpiviriin andis annuses 75 mg üks kord ööpäevas ja 300 mg üks kord ööpäevas keskmiseks C_{max} väärtuseks vastavalt ligikaudu 2,6 korda ja 6,7 korda suurema väärtuse kui keskmine C_{max} rilpiviriini manustamisel tasakaalutingimustes annuses 25 mg üks kord ööpäevas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsiendid, kes ei olnud varem ravi saanud

Tõendid rilpiviriini tõhususe kohta põhinevad analüüsil, mis tehti kahest randomiseeritud, topeltpimedast, aktiivse kontrolliga III faasi uuringust [TMC278-C209 (ECHO) ja TMC278-C215 (THRIVE)] 96 nädala jooksul kogutud andmetest. Uuringute ülesehitus oli identne, v.a erinevused taustravi skeemis. 96. nädala efektiivsuse uuringus hinnati viroloogilise vastuse määra [kinnitatud mittemääratava viirusehulga saavutamine (< 50 HIV-1 RNA koopiat/ml)] patsientidel, kes said rilpiviriini annuses 25 mg üks kord ööpäevas lisaks taustravi skeemile, ning patsientidel, kes said efavirensit annuses 600 mg üks kord ööpäevas lisaks taustravi skeemile. Rilpiviriini puhul täheldati samasugust tõhusust kõigis uuringutes, mis näitas, et see ei ole halvem kui efavirens.

Uuringusse kaasati retroviirusevastast ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsiendid, kelle plasmas oli HIV-1 RNA-d ≥ 5000 koopiat/ml, ja neil teostati sõeluuring N(t)RTI tundlikkuse ja teatud NNRTI resistentsusega seotud mutatsioonide puudumise suhtes. Uuringus ECHO oli taustravi skeemiks määratud N(t)RTI-d, tenofoviirdisoproksiilfumaraat ja emtritsitabiin. Uuringus THRIVE koosnes taustravi skeem kahest uurija poolt valitud N(t)RTI-st: tenofoviirdisoproksiilfumaraat ja emtritsitabiin või zidovudiin ja lamivudiin või abakaviir ja lamivudiin. Uuringus ECHO toimus kihitatud randomiseerimine sõeluuringul registreeritud viiruskoormuse alusel. Uuringus THRIVE toimus kihitatud randomiseerimine sõeluuringul registreeritud viiruskoormuse ja N(t)RTI taustravi skeemi alusel.

Analüüsi kaasati 690 patsienti uuringust ECHO ja 678 patsienti uuringust THRIVE, kes olid läbinud 96-nädalase ravikuuri või selle varem lõpetanud.

Uuringute ECHO ja THRIVE koondatud analüüsis tasakaalustati demograafilised ning algtaseme näitajad rilpiviriini ja efavirensi rühmade vahel. Tabelis 3 on esitatud rilpiviriini ja efavirensi rühmade patsientide teatud algtaseme näitajad.

Tabel 3. ECHO ja THRIVE uuringutes osalenud retroviirusevastast ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientide algtaseme näitajad (koondatud analüüs)		
	Koondatud andmed uuringutest ECHO ja THRIVE	
	Rilpiviriin + BR N = 686	Efavirens + BR N = 682
Haiguse algtaseme näitajad		
Algtaseme HIV-1 RNA plasmataseme mediaan (vahemik), log ₁₀ koopiat/ml	5,0 (2...7)	5,0 (3...7)
Algtaseme CD4+ rakkude mediaanarv (vahemik), x 10 ⁶ rakku/l	249 (1...888)	260 (1...1137)
Uuringus osalejate protsent, kellel oli: kaasuv hepatiit B/C infektsioon	7,3%	9,5%
Uuringus osalejate protsent, kes said taustavina järgmisi ravimeid:		
tenofoviirdisoproksiilfumaraat ja emtritsitabiin	80,2%	80,1%
zidovudiin ja lamivudiin	14,7%	15,1%
abakaviir ja lamivudiin	5,1%	4,8%

BR = taustav ravi skeem (ingl *background regimen*)

Allpool toodud tabelis 4 on esitatud 48. ja 96. nädala tõhususe analüüsi (mis põhinevad koondatud andmetel uuringutest ECHO ja THRIVE) tulemused patsientidel, keda raviti rilpiviriiniga, ja patsientidel, keda raviti efavirensiga. Ravivastuse määr (kinnitatud tuvastamatu viraalse koormusega < 50 HIV-1 RNA koopiat/ml) 96. nädalal oli rilpiviriini ja efavirensi rühmades võrreldav. Viroloogilise ebaõnnestumise esinemissagedus oli 96. nädalal rilpiviriini rühmas suurem kui efavirensirühmas, samas esinesid enamik viroloogilisi ebaõnnestumisi esimesel 48 ravinädalal. Ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu oli 96. nädalal suurem efavirensi rühmas võrreldes rilpiviriini rühmaga. Enamik ravi katkestamisi toimus esimese 48 ravinädala jooksul.

Tabel 4. Viroloogilised tulemused täiskasvanutel uuringutes ECHO ja THRIVE [48 nädala (esmane) ja 96 nädala koondatud analüüsid; ITT-TLOVR*]						
	<i>Tulemus 48. nädala analüüsil</i>			<i>Tulemus 96. nädala analüüsil</i>		
	Rilpiviriin + BR N = 686	Efavirens + BR N = 682	Tuvastatud erinevus (95% usaldusvahemik)[±]	Rilpiviriin + BR N = 686	Efavirens + BR N = 682	Tuvastatud erinevus (95% usaldusvahemik)[±]
Ravivastus (kinnitatud < 50 HIV-1 RNA koopiat/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)
Ravivastuse puudumine						
Viroloogilise ravi ebaõnnestumine [†]						
Üldine	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
Surm	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	ND	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	ND
Katkestas ravi kõrvalnähtude tõttu	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	ND	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	ND
Katkestas ravi muul põhjusel kui kõrvalnähtud [¶]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND

Ravivastus alagruppide kaupa						
Taustavina saadud NRTI-de kaupa						
Tenofoviir/emtritsitabiin	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)
Zidovudiin/lamivudiin	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)
Abakaviir/lamivudiin	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)
Algtaseme viiruskoormuse kaupa (koopiat/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)
Algtaseme CD4 arvu kaupa (x 10⁶ rakkul)						
< 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 = taustavastavate skeem; CI = usaldusintervall; N = uuringus osalejate arv ravirühma kohta. ND = ei ole määratud.

* Aeg, mis kulus ravikavatsusega patsientidel viroloogilise vastuse kadumiseks.

± Lähtudes normaalsest ühtlustamisest.

§ Uuringus osalejad, kes saavutasid viroloogilise vastuse (kahel järjestikusel viiruskoormuse mõõtmisel < 50 koopiat/ml), mis püsis kuni 48./96. nädalani.

Ennustatud erinevus ravile reageerimise määras (95% usaldusintervall) 48. nädala analüüsile: 1,6% (-2,2%; 5,3%) ja 96. nädala analüüsile: -0,4% (-4,6%; 3,8%); mõlemal juhul p-väärtus < 0,0001 (mittehalvemuse piir 12%) logistilise regressiooni mudelist, sh stratifikatsioonifaktorist ja uuringust.

† Viroloogiline ebaõnnestumine efektiivsuse koondanalüüsis: hõlmab patsiente, kellel tekkis tagasilöökk (kinnitatud viiruskoormus ≥ 50 koopiat/ml pärast ravile allumist) või kellel ei esinenud kunagi supressiooni (puudus kinnitatud viiruskoormus < 50 koopiat/ml kas käimasoleva ravi jooksul või ravi katkestamisel tõhususe puudumise või kadumise tõttu).

¶ Nt jälgimise katkemine, ravisoostumuse puudumine, nõusoleku tagasivõtmine.

96. nädalal oli koondatud ECHO ja THRIVE uuringute analüüsis CD⁴⁺ rakkude muutus algväärtusest +228 x 10⁶ rakkul/rilpiviirini rühmas ja +219 x 10⁶ rakkul/in the efavirensi rühmas [hinnanguline ravi erinevus (95% CI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

96. nädala koondatud resistentsuse analüüsi tulemused patsientidel, kellel esines protokollil alusel defineeritud viroloogilise ravi ebaõnnestumine, kõrvutatavad genotüübid (algtasemel ja ravi ebaõnnestumisel) on toodud tabelis 5.

Tabel 5. Resistentsuse tulemused taustavina saadud NRTI ravirežiimide kaupa (koondatud andmed uuringute ECHO ja THRIVE 96. nädala resistentsuse analüüsist)				
	tenofoviir/ emtritsitabiin	zidovudiin/ lamivudiin	abakaviir/ lamivudiin	Kõik*
Ravitud rilpiviiriniiga				
Resistentsus [#] emtritsitabiini / lamivudiini suhtes % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Resistentsus rilpiviirini suhtes % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)

Ravitud efavirensiga				
Resistentsus emtritsitabiini / lamivudiini suhtes % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Resistentsus efavirensi suhtes % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Patsientide hulk, kelle viroloogiline ravi ebaõnnestus ja kellel olid kõrvutatavad genotüübid (algtasemel ja ravi ebaõnnestumisel), oli rilpiviriini grupis 71, 11 ja 4 ning efavirensi grupis 30, 10 ja 2 vastavalt tenofoviiri/emtritsitabiini, zidovudiini/lamivudiini ja abakaviiri/lamivudiini ravirežiimide puhul.

Resistentsuse all mõisteti igasuguste resistentsusega seotud mutatsioonide ilmnenemist ravi ebaõnnestumisel.

Üldiselt täheldati patsientidel, kellel ravi rilpiviriiniga ebaõnnestus ja kellel tekkis resistentsus rilpiviriini suhtes, ristuvat resistentsust teiste heakskiidetud NNRTI-de suhtes (etraviriin, efavirens, nevirapiin).

Uuring TMC278-C204 oli randomiseeritud aktiivse kontrolliga IIb faasi uuring retroviirusevastast ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsientidel, mis koosnes kahest osast: esialgne kuni 96-nädalane osaliselt pimemenetlusel toimuv annuse leidmise osa (rilpiviriini annused pimemenetlusel), millele järgnes pikaajaline avatud menetlusel toimuv osa. Uuringu avatud osas raviti kõiki patsiente, kes algselt randomiseeriti ühte kolmest rilpiviriini annuse rühmast, rilpiviriini annusega 25 mg üks kord ööpäevas lisaks tastravile pärast seda, kui oli leitud ravimi annus III faasi uuringute jaoks. Kontrollrühma patsiendid said uuringu mõlemas osas lisaks tastravile efavirensit annuses 600 mg üks kord ööpäevas. Tastravi skeem koosnes kahest uurija poolt valitud N(t)RTI-st: zidovudiin ja lamivudiin või tenofoviirdisoproksiilfumaraat ja emtritsitabiin.

Uuringusse TMC278-C204 võeti 368 retroviirusevastast ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsienti, kelle plasmas oli HIV-1 RNA ≥ 5000 koopiat/ml, kes olid eelnevalt saanud ≤ 2 nädala jooksul ravi N(t)RTI või proteaasi inhibiitoriga, ei olnud varem NNRTI-sid kasutanud ja kelle kohta sõeluuringul näidati, et nad on tundlikud N(t)RTI suhtes ning neil puuduvad spetsiifilised NNRTI resistentsusega seotud mutatsioonid.

96. nädalal oli patsientide osakaal, kellel oli < 50 HIV-1 RNA koopiat/ml rühmas, kus manustati rilpiviriini annuses 25 mg üks kord ööpäevas 76% ($N = 93$), ning efavirensi rühmas vastavalt 71% ($N = 89$). Keskmine CD4+ rakkude arvu suurenemine oli 146×10^6 rakku/l patsientidel, kes said 25 mg rilpiviriini, ja 160×10^6 rakku/l patsientidel, kes said efavirensit.

Rilpiviriini saavatest patsientidest, keda loeti 96. nädalal ravile reageerinuks, säilitas mittetuvastatava viirusehulga (< 50 HIV-1 RNA koopiat/ml) 240. nädalaks 74% ja efavirensit saavatest patsientidest 81%. 240. nädala analüüsid ei leitud mingeid ohutusprobleeme.

Lapsed

Ühe rühmaga avatud II faasi uuringus TMC278-C231 hinnati 25 mg üks kord ööpäevas manustatava rilpiviriini ja uurijate valitud kahte teist nukleotiidi pöördtranskriptaasi inhibiitori kui tastraviskeemi kombinatsiooni farmakokineetikat, ohutust, taluvust ja efektiivsust retroviirusevastast ravi varem mittesaanud HIV-1 nakkusega noorukitel, kes kaalusid vähemalt 32 kg. Analüüs hõlmas 36 patsienti, kes olid ravi saanud vähemalt 48 nädalat või katkestanud ravi varem.

36 isiku vanuse mediaan oli 14,5 aastat (vahemikus 12...17-aastased), neist 55,6% naised, 88,9% mustanahalised ja 11,1% asiaadid. Plasma HIV-1 RNA mediaan oli $4,8 \log_{10}$ koopiat ml-s ja CD4+ rakkude arvu algtaseme mediaan oli 414×10^6 rakku/l (vahemikus 25 kuni 983×10^6 rakku/l).

Tabelis 6 on kokku võetud 48. nädala ja 240. nädala virooloogilised tulemused uuringus TMC278-C213. Kuus patsienti katkestasid ravi virooloogilise ebaõnnestumise tõttu kuni 48. nädalani ja 3 patsienti katkestasid ravi pärast 48. nädalat. Üks patsient lõpetas ravi kõrvaltoime tõttu 48. nädalal, kuid 240. nädala analüüsil ei olnud rohkem patsiente kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanud.

Tabel 6. Viroloogilised tulemused noorukitel uuringus TMC278-C213 – 48. nädala ja 240. nädala analüüs; ITT-TLOVR*		
	48. nädal N=36	240. nädal N=32
Ravivastus (kinnitatud < 50 HIV-1 RNA koopiat/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)
Ravivastus puudub		
Viroloogiline ebaõnnestumine [±]		
Üldine	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)
CD4+ rakkude arvu suurenemine (keskmine)	201,2 x 10 ⁶ rakku/l	113,6 x 10 ⁶ rakku/l

N=patsientide arv ravirühma kohta

* Aeg viroloogilise ravivastuse kadumiseni ravikavatsuslikus rühmas.

§ Patsiendid, kes saavutasid viroloogilise ravivastuse (viiruskoormus kahel järjestikusel korral < 50 koopiat/ml), mis püsis 48. nädalani ja 240. nädalani.

± Viroloogiline ebaõnnestumine efektiivsuse analüüsil: hõlmab patsiente, kellel esines tagasilööök (kinnitatud viiruskoormus ≥ 50 koopiat/ml pärast ravivastuse saavutamist) või kelle haigust ei saanud kunagi kontrolli alla (kinnitatud viiruskoormuse < 50 koopiat/ml puudumine, kas kestvalt või katkenud toime puudumise või toime kadumise tagajärjel).

Euroopa Ravimiamet on loobunud kohustusest esitada rilpiviriiniga läbi viidud uuringu tulemused ühe või mitme inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni vastast ravi saanud ning eelnevalt retroviirusevastast ravi mittesaanud laste alarühma kohta (vt lõik 4.2 teabe saamiseks lastel kasutamise kohta).

Rasedus

Rilpiviriini kombinatsioonis baasraviskeemiga hinnati kliinilises uuringus 19 rasedal naisel raseduse teise ja kolmanda trimestri jooksul ja sünnitusjärgselt. Farmakokineetika andmed näitavad, et üldekspositsioon (AUC) rilpiviriinile retroviirusvastase raviskeemi koosseisus oli raseduse ajal ligikaudu 30% madalam võrreldes sünnitusjärgse perioodiga (6...12 nädalat). Viroloogiline ravivastus püsis üldiselt kogu uuringu jooksul: 12-st uuringu läbinud isikust 10-l püsis supressioon uuringu lõppemisel; ülejäänud 2 isikul esines viiruskoormuse tõus üksnes sünnitusjärgselt, neist vähemalt ühe puhul kahtlustati ebapiisavat raviskeemi järgimist. Kõigist 10 lapsest, kelle emad läbisid uuringu ja kelle kohta olid olemas HIV staatuse andmed, ei esinenud ühelgi nakkuse ülekandumist emalt lapsele. Rilpiviriin oli raseduse ajal ja sünnitusjärgselt hästi talutav. Uusi ohutusalseid leide võrreldes rilpiviriini teadaoleva ohutusprofiiliga HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel ei tuvastatud (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Rilpiviriini farmakokineetilisi omadusi on uuritud tervetel täiskasvanutel ning HIV-1 infektsiooniga 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kes ei ole retroviirusevastast ravi saanud. Rilpiviriini sisaldus plasmas oli HIV-1 infektsiooniga patsientidel üldiselt väiksem võrreldes tervete inimestega.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saavutatakse rilpiviriini maksimaalne plasmakontsentratsioon üldiselt 4...5 tunni jooksul. EDURANTI absoluutne biosaadavus ei ole teada.

Toidu mõju imendumisele

Rilpiviriini saadavus vähenes EDURANTI manustamisel tühja kõhuga ligikaudu 40% võrra võrreldes manustamisega pärast tavapärase kalorsusega söögikorda (533 kcal) ja suure rasvasisaldusega rohke kalorsusega söögikorda (928 kcal). Kui EDURANTI võeti ainult koos valgurikka jõujoogiga, oli ekspositsioon 50% võrra madalam kui võtmisel koos söögiga. Optimaalse imendumise saavutamiseks **tuleb** preparaati EDURANT **võtta söögi ajal**. EDURANTI manustamine tühja kõhuga või ainult koos jõujoogiga võib rilpiviriini sisaldust plasmas vähendada, mis võib omakorda EDURANTI toimet nõrgendada (vt lõik 4.2).

Jaotumine

In vitro on rilpiviriin ligikaudu 99,7% ulatuses seotud plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga. Rilpiviriini jaotumist muudesse ruumidesse peale plasma (näiteks liikvor ja genitaaltrakti sekreedid) ei ole inimestel uuritud.

Biotransformatsioon

In vitro katsed viitavad, et rilpiviriin läbib peamiselt oksüdatiivse metabolismi maksa tsütokroom P450 (CYP) 3A süsteemi vahendusel.

Eritumine

Rilpiviriini lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 45 tundi. Pärast radiomärgistatud ¹⁴C-rilpiviriini annuse ühekordset manustamist oli roojast ja uriinist sedastatav radioaktiivsus vastavalt 85% ja 6,1%. Muutumatu kujul oli rilpiviriini osakaal manustatud annusest roojas keskmiselt 25%. Uriinis oli rilpiviriini muutumatu kujul ainult väga väikeses koguses (< 1% annusest).

Lisateave eripopulatsioonide kohta

Lapsed (alla 18-aastased)

Rilpiviriini farmakokineetika retroviirusevastast ravi varem mittesaanud HIV-1 nakkusega noorukitel, kes said EDURANTI 25 mg üks kord ööpäevas, oli võrreldav ravi varem mittesaanud HIV-1 nakkusega täiskasvanutega, kes said EDURANTI 25 mg üks kord ööpäevas. Uuringus TMC278-C213 ei mõjutanud laste kehakaal (33...93 kg) rilpiviriini farmakokineetikat, mis oli sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

Rilpiviriini farmakokineetikat alla 12-aastastel lastel alles uuritakse. Annuste soovitamiseks alla 12-aastastele lastele ei ole andmed piisavad (vt lõik 4.2).

Eakad

HIV-infektsiooniga patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüs on näidanud, et rilpiviriini farmakokineetika ei ole eri vanuses patsientidel (18...78 aastat, nende seas ainult kolm uuringus osalejat olid vanuses 65 või vanemad) oluliselt erinev. Eakatel patsientidel ei ole vaja EDURANTI annust kohandada. Selles vanuserühmas tuleb EDURANTI kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Sugu

Meeste ja naiste vahel ei ole rilpiviriini farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi täheldatud.

Rass

Rilpiviriini populatsiooni farmakokineetika analüüs HIV-infektsiooniga patsientidel ei näidanud, et rass oleks avaldanud kliiniliselt olulist mõju rilpiviriini ekspositsioonile.

Maksakahjustus

Rilpiviriini metaboliseeritakse ja eritatakse peamiselt maksa kaudu. Uuringus, kus võrreldi kaheksat kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A) patsienti kaheksa sobitatud kontrolliga ning kaheksat mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klass B) patsienti kaheksa sobitatud kontrolliga, oli

rilpiviriini mitme annuse ekspositsioon 47% kõrgem kerge maksakahjustusega patsientidel ja 5% kõrgem mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Samas ei saa välistada, et farmakoloogiliselt aktiivse seondumata rilpiviriini ekspositsioon on mõõduka maksakahjustusega patsientidel märkimisväärselt suurenenud.

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada, kuid soovitatakse olla ettevaatlik. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel ei ole EDURANTI uuritud. Seetõttu ei soovitata raske maksakahjustusega patsientidel EDURANTI kasutada (vt lõik 4.2).

Kaasuv hepatiit B ja/või C viirusinfektsioon

Populatsioonipõhine farmakokineetika analüüs näitas, et hepatiit B ja/või C viirusinfektsioonil ei ole kliiniliselt olulist mõju rilpiviriini ekspositsioonile.

Neerukahjustus

Rilpiviriini farmakokineetilisi parameetreid neerupuudulikkusega patsientidel ei ole uuritud. Rilpiviriin eritub neerude kaudu ebaolulises koguses. Kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega või lõppfaasis neeruhaigusega patsientidel tuleb EDURANTI kasutada ettevaatusega, sest ravimi plasmakontsentratsioon võib neerufunktsiooni häirest tingitud muutunud imendumise, jaotumise ja/või metabolismi tõttu suurendada. Patsientidel, kellel on raske neerukahjustus või lõppfaasis neeruhaigus, tohib EDURANTI kasutada kombinatsioonis tugeva CYP3A inhibiitoriga ainult juhul, kui kasulikud toimed kaaluvad üles riskid. Rilpiviriin on suurel määral plasmavalkudega seondunud ja seetõttu ei ole tõenäoline, et seda saaks olulisel määral hemo- või peritoneaaldialüüsi teel eemaldada (vt lõik 4.2).

Rasedus ja sünnitusjärgne periood

Üldekspositsioon rilpiviriinile pärast rilpiviriini võtmist annuses 25 mg üks kord ööpäevas retroviirusvastase raviskeemi koosseisus oli raseduse ajal (sarnaselt nii 2. kui ka 3. trimestril) madalam kui sünnitusjärgsel perioodil (vt tabel 7). Seondumata (st aktiivse) rilpiviriini farmakokineetiliste näitajate vähenemine raseduse ajal võrreldes sünnitusjärgse perioodiga oli väiksem võrreldes kogu rilpiviriini näitajatega.

Naistel, kes said rilpiviriini annuses 25 mg üks kord ööpäevas raseduse 2. trimestril, olid kogu rilpiviriini keskmised intraindividuaalsed C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 21%, 29% ja 35% väiksemad võrreldes sünnitusjärgse perioodiga; raseduse 3. trimestril olid C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 20%, 31% ja 42% väiksemad kui sünnitusjärgsel perioodil.

Tabel 7. Rilpiviriini üldised farmakokineetilised tulemused pärast 25 mg rilpiviriini manustamist üks kord ööpäevas retroviirusvastase raviskeemi koosseisus raseduse 2. trimestril, raseduse 3. trimestril ja sünnitusjärgsel perioodil			
Rilpiviriini üldine farmakokineetika (keskmine ± SD, t_{max} : mediaan [vahemik])	Sünnitusjärgne periood (6...12 nädalat) (n=11)	Raseduse 2. trimester (n=15)	Raseduse 3. trimester (n=13)
C_{min} , ng/ml	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
C_{max} , ng/ml	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 47,5
t_{max} , h	4,00 (2,03...25,08)	4,00 (1,00...9,00)	4,00 (2,00...24,93)
AUC_{24h} , ng.h/ml	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvate annuste toksilisus

Närilistel täheldati maksatoksilisust, mis oli seotud maksaensüümide indutseerimisega. Koortel täheldati kolestaasilaadset toimet.

Reproduktiivse toksilisuse uuringud

Loomkatsetes ei ole leitud tõendeid olulise embrüo- või loote toksilisuse kohta või toimeid reproduktiivfunktsioonile. Rottidel ja küülikutel ei avaldanud rilpiviriin teratogeenset toimet. Rottidel ja küülikutel olid embrüo-loote kõrvaltoimeid mittepõhjustanud tasemed vastavalt 15 ning 70 korda suuremad, kui saavutatakse inimestel soovitatava annusega 25 mg üks kord ööpäevas.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Rilpiviriini kartsinogeenset potentsiaali hinnati hiirel ja rottidel pärast suukaudset manustamist sondi kaudu kuni 104 nädala jooksul. Väikseimates testitud annustes oli kartsinogeensus uuringutes rilpiviriini süsteemne ekspositsioon (AUC põhjal) 21-kordne (hiirtel) ja 3-kordne (rottidel) võrreldes inimestel soovitatava raviannuse kasutamisel (25 mg üks kord ööpäevas) täheldatuga. Rottidel ei esinenud ravimist tingitud kasvajaid. Nii isastel kui ka emastel hiirtel täheldati rilpiviriini kasutamisel hepatotsellulaarsete kasvajate arvu suurenemist. Hiirtel täheldatud hepatotsellulaarsete leidude esinemine võib olla omane ainult närilistele.

Rilpiviriin andis negatiivsed tulemused metaboolse aktiveerimise süsteemi olemasolul või puudumisel *in vitro* Ames'i pöördmutatsiooni testis ja *in vitro* hiire lümfoomi klastogeensus testis. Rilpiviriin ei indutseerinud kromosomaalset kahjustust *in vivo* hiire mikrotoomade testis.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Kroskarmelloosnaatrium
Povidoon K30
Polüsorbaat 20
Ränistatud mikrokristalne tselluloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos 2910 6 mPa.s
Titaandioksiid E171
Makrogool 3000
Triatsetiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpudelis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

75 ml suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel polüpropüleenist (PP) lastekindla korgi ja tihendava kattega. Üks pappkarp sisaldab ühe pudeli 30 tabletiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/736/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.11.2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.07.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EDURANT 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Rilpivirinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab rilpiviriinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 25 mg rilpiviriinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/736/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

edurant 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number} [tootekood]

SN: {number} [seerianumber]

NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EDURANT 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Rilpivirinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab rilpiviriinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 25 mg rilpiviriinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/736/001

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

EDURANT 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid rilpiviriin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on EDURANT ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne EDURANTI võtmist
3. Kuidas EDURANTI võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas EDURANTI säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on EDURANT ja milleks seda kasutatakse

EDURANT sisaldab rilpiviriini, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) põhjustatud infektsiooni raviks. See kuulub HIV vastaste ravimite rühma nimetusega mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (ingl *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI). EDURANTI toime vähendab teie organismis HIV hulka.

EDURANTI kasutatakse kombinatsioonis teiste HIV vastaste ravimitega üle 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel on HIV-nakkus ja kes ei ole varem saanud teisi HIV vastaseid ravimeid.

Teie arst arutab koos teiega läbi, milline ravimite kombinatsioon sobib teile kõige paremini.

2. Mida on vaja teada enne EDURANTI võtmist

Ärge võtke EDURANTI, kui olete rilpiviriini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Ärge võtke EDURANTI kombinatsioonis ühegi järgneva ravimiga, sest need võivad mõjutada EDURANTI või teise ravimi toimet:

- karbamasepiin, okskarbasetapiin, fenobarbitaal, fenütoiin (epilepsia raviks ja krampide vältimiseks kasutatavad ravimid);
- rifampitsiin, rifapentiin (teatud bakteriaalsete nakkuste, näiteks tuberkuloosi raviks kasutatavad ravimid);
- omeprasool, esomeprasool, lansoprasool, pantoprasool, rabeprasool (prootonpumba inhibiitorid, mis on maohaavandite, kõrvetiste või happe refluksi vältimiseks ja raviks kasutatavad ravimid);
- deksametasoon (kortikosteroid, mida kasutatakse erinevate seisundite korral, nagu põletik ja allergilised reaktsioonid) suu kaudu ja süstina manustamisel, välja arvatud üksikannusega ravi korral);
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid (taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni korral).

Kui te võtate mõnda neist ravimitest, küsige oma arstilt alternatiivide kohta.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne EDURANTI võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

EDURANT ei ravi teid HIV-nakkusest terveks. See on osa ravist, millega vähendatakse viiruse hulka veres. Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusevastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

EDURANTI on kasutatud vaid piiratud arvul 65-aastastel või vanematel patsientidel. Kui kuulute sellesse vanuserühma, peate EDURANTI kasutamist arutama oma arstiga.

Rääkige oma seisundist arstile

Tutvuge kindlasti alltoodud punktidega ja öelge oma arstile, kui need kehtivad teie kohta.

- Öelge oma arstile, kui teil on või on olnud **probleeme maksaga** (sh hepatiit B ja/või C) ja/või **probleeme neerudega**. Võib-olla peab arst teie maksa- või neeruhaiguse tõsidust hindama, enne kui otsustab, kas saate EDURANTI võtta.
- Öelge oma arstile kohe, kui märkate endal mingeid **infektsiooni sümptomeid** (näiteks palavikku, külmavärinaid, higistamist). Osal kaugelarenenud HIV-infektsiooniga või varasemate oportunistlike infektsioonidega patsientidest võivad peagi pärast HIV vastase ravi algust tekkida varasemast infektsioonist tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid tekivad organismi immuunvastuse tugevnemise tõttu, mis lubab organismil võidelda infektsioonidega, mis olid organismis varem olemas ilma nähtavate sümptomiteta.
- Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.
- Öelge oma arstile, kui te tarvitate mis tahes ravimeid, mis võivad põhjustada eluohtlikku ebakorrapärasust südametööd (*Torsades de Pointes*).

Lapsed

EDURANT ei ole mõeldud kasutamiseks alla 12-aastastel lastel, sest seda ei ole piisavalt nendel patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja EDURANT

Te peate EDURANTI võtma koos teiste HIV vastaste ravimitega. Teie arst annab teile nõu, milliste HIV vastaste ravimitega EDURANTI kombineerida ja te otsustate koos, milline kombinatsioon vastab teie vajadustele kõige paremini. Järgige hoolikalt arsti juhiseid.

Mõned ravimid võivad mõjutada EDURANTI tasemeid teie veres, kui neid võetakse koos EDURANTiga.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

EDURANTI ei soovitata kombineerida teiste mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega (NNRTI-d), nagu delavirdiin, efavirens, etraviriin ja nevirapiin.

EDURANTI või teiste ravimite toime võib muutuda, kui võtate EDURANTI koos allpool loetletud ravimitega. Öelge oma arstile, kui te võtate:

- rifabutiini (ravim mõnede bakteriaalsete nakkuste raviks). Kui te võtate seda ravimit EDURANTI võtmise ajal, lugege tähelepanelikult, kuidas EDURANTI võtta lõigust 3 „Juhised ravimi korrektseks kasutamiseks täiskasvanutel ja noorukitel (12...< 18-aastased)“;
- klaritromütsiini, erütromütsiini (antibiootikumid);
- tsimetidiin, famotidiin, nizatidiin, ranitidiin (H₂-retseptori antagonistid, mida kasutatakse mao- või soolehaavandite raviks või maohappe refluksist tingitud kõrvetiste leevendamiseks). Kui te

- kasutate neid ravimeid, lugege nende võtmise kohta hoolikalt lõiku 3 „Juhised ravimi korrektseks kasutamiseks täiskasvanutel ja noorukitel (12...< 18-aastased)“;
- antatsiidid (kasutatakse maohappega seotud haiguste raviks; nt alumiinium/magneesiumhüdroksiid, kaltsiumkarbonaat). Kui te kasutate neid ravimeid, lugege nende võtmise kohta hoolikalt lõiku 3 „Juhised ravimi korrektseks kasutamiseks täiskasvanutel ja noorukitel (12...< 18-aastased)“;
- metadoon (kasutatakse narkosõltuvuse ja võõrutusnähtude raviks);
- dabigatraaneteksilaat (antikoagulant).

Rasedus ja imetamine

Teavitage raviarsti kohe oma rasedusest või kui te kavatsete rasestuda. Rasedad peavad EDURANTI võtmise suhtes pidama nõu oma arstiga.

HIV-infektsiooniga emad ei tohi last rinnaga toita, sest on oht HIV ülekandeks imikule.

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõnedel patsientidel võib EDURANTga teostatava ravi ajal esineda väsimust, pearinglust või unisust. Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui tunnete väsimust, pearinglust või unisust EDURANTI võtmise ajal.

EDURANT sisaldab laktoosi

Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu mõningaid suhkruid, pöörduge enne selle ravimi võtmist arsti poole.

EDURANT sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas EDURANTI võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Juhised ravimi korrektseks kasutamiseks täiskasvanutel ja noorukitel (12...< 18-aastased)

EDURANTI soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas.

EDURANTI **tuleb võtta söögi ajal**. Toit on oluline selleks, et teie organismi jõuaks õige kogus toimeainet. Jõujook (nt valgurikas) üksinda toidukorda ei asenda.

Erilist tähelepanu nõuavad neli olukorda.

1. **Kui te võtate rifabutiini** (ravim mõnede bakteriaalsete nakkuste raviks), võtke kaks tabletti EDURANTI üks kord ööpäevas. Kui te lõpetate rifabutiini võtmise, võtke üks tablett EDURANTI üks kord ööpäevas. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
2. **Kui te võtate antatsiidi** (ravim, mida kasutatakse maohappega seotud haiguste raviks, nagu alumiinium-/magneesiumhüdroksiid, kaltsiumkarbonaat). Võtke antatsiidi vähemalt 2 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast EDURANTI (vt lõik 2 „Muud ravimid ja EDURANT“).
3. **Kui te võtate H₂-retseptori antagonisti** [ravim, mida kasutatakse mao- või soolehaavandite raviks või maohappe refluksist tingitud kõrvetiste leevendamiseks (nagu tsimetidiin, famotidiin, nisatidiin või ranitidiin)]. Võtke H₂-retseptori antagonisti vähemalt 12 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast EDURANTI (vt lõik 2 „Muud ravimid ja EDURANT“). H₂-retseptori antagonisti ei tohi võtta ravirežiimil kaks korda ööpäevas. Rääkige oma arstiga alternatiivsetest ravirežiimidest.
4. **Kui te võtate didanosiiini** (ravim, mida kasutatakse HIV-infektsiooni raviks), ei ole annuse kohandamine vajalik. Didanosiiini tuleb võtta tühja kõhuga vähemalt kaks tundi enne või vähemalt neli tundi peale EDURANTI (mida tuleb võtta koos toiduga) võtmist.

Lapsekindla korki eemaldamine



Pudelil on lapsekindel kork. Seda saab avada, kui surute keeratavat korki allapoole ja keerate seda samal ajal vastupäeva.

Kui te võtate EDURANTI rohkem kui ette nähtud

Pöörduge kohe arsti või apteekri poole. Üleannustamise puhul võib teil esineda peavalu, iiveldust, pearinglust ja/või ebatavalisi unenägusid.

Kui te unustate EDURANTI võtta

Kui märkate unustamist **12 tunni jooksul tavalisest EDURANTI võtmise ajast**, peate tableti nii kiiresti kui võimalik sisse võtma. EDURANTI tablett tuleb võtta söögi ajal. Võtke järgmine annus nagu tavaliselt. Kui unustamisest on **möödunud enam kui 12 tundi**, jätke see annus vahele ja võtke järgmine annus tavapärasel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate vähem kui 4 tundi pärast EDURANTI võtmist, võtke koos toiduga uus tablett. Kui te oksendate enam kui 4 tundi pärast EDURANTI võtmist, ei pea te võtma uut tabletti enne järgmist plaanitud tabletti.

Võtke ühendust oma arstiga, kui te ei ole kindel, mida teha, kui teil jääb annus vahele või te oksendate.

Ärge lõpetage EDURANTI võtmist

HIV ravi ei tervenda HIV-infektsioonist! Ärge lõpetage EDURANTI võtmist, kui te ei ole rääkinud sellest oma arstiga.

Ärge lõpetage EDURANTI ega teiste HIV vastaste ravimite võtmist ka siis, kui teie enesetunne on paranenud. Sel juhul võib suureneha oht, et viirus muutub ravi suhtes resistentseks. Rääkige sellest kõigepealt oma arstile.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed:

- peavalu,
- iiveldus,
- uinumiskeskkused (unetus),
- peapööritus,
- teie tavapäraste maksafunktsiooni testide tulemuste muutused (transaminaasid),
- kolesterooli- ja/või kõhunäärme amülaasisalduse suurenemine veres.

Sageli esinevad kõrvaltoimed:

- ebatavalised unenäod,
- lööve,
- kõhuvalu
- depressioon,
- väsimus,
- oksendamine,
- uimasus,
- söögiisu vähenemine

- unehäired,
- ebamugavustunne kõhus,
- halb meeleolu,
- suukuivus,
- valgete vereliblede ja/või vereliistakute arvu vähenemine, hemoglobiinisalduse langus veres, suurenenud triglütseriidide, lipaasi, ja/või bilirubiinisaldus veres.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

- põletiku või infektsiooni nähud ja sümptomid, näiteks palavik, külmavärinad, higistamine (immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas,* kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas EDURANTI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „Kõlblik kuni/EXP:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpudelis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida EDURANT sisaldab

- Toimeaine on rilpiviriin rilpiviriinvesinikkloriidina. Iga EDURANTI tablett sisaldab rilpiviriinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 25 mg rilpiviriinile.
- Õhukese polümeerikattega tableti sisu teised abiained on laktoosmonohüdraat, kroskarmelloosnaatrium, povidoon K30, polüsorbaat 20, ränistatud mikrokristalne tselluloos ja magneesiumstearaat. Õhuke polümeerikate sisaldab laktoosmonohüdraati, hüpromelloosi 2910 6 mPa.s, titaandioksiidi E171, makrogooli 3000 ja triatsetiini.

Kuidas EDURANT välja näeb ja pakendi sisu

Valge kuni valkjās, ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud kiri “TMC” ja teisele küljele “25”.

Lapsekindla korgiga pudel sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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

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

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud (KK/AAAA).

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.